



**Prediktív és prognosztikus markerek
a tüdő adenokarcinómában -
Az EGFR, KRAS mutáció státusz és a csontmetasztázisok
összefüggései**

Doktori (PhD) – értekezés

dr. Bittner Nóra

PTE, ÁOK

DOKTORI ISKOLA



2015

Doktori (PhD) – értekezés

**Prediktív és prognosztikus markerek a tüdő
adenokarcinómában -**

**Az EGFR, KRAS mutáció státusz és a csontmetasztázisok
összefüggései**

dr. Bittner Nóra

PTE, ÁOK

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Vezető: dr. Komoly Sámuel, egyetemi tanár

Sebészet és határterületei program

Programvezető: dr. Horváth Örs Péter, egyetemi tanár

Készült az Országos Onkológiai Intézetben

Témavezető: dr. Géczi Lajos Ph.D.

2015

TARTALOMJEGYZÉK -----	2
ÖSSZEFOGLALÁS -----	5
ABSTRACT -----	7
A. BEVEZETÉS -----	9
B. CÉLKITŰZÉSEK -----	12
C. IRODALMI ÁTTEKINTÉS -----	13
C.1. Citotoxikus kemoterápia -----	14
C.1.1. Alkiláló szerek -----	14
C.1.2. Platina bázisú kombinált kemoterápia -----	14
C.1.3. Platina bázisú kemoterápia+harmadik generációs citotoxikus szerek	14
C.1.4. Harmadik generációs citotoxikus szerek kombinációban -----	14
C.2. A tüdő adenokarcinoma új patológiai osztályozása -----	14
C.3. Biológiai célzott terápia -----	17
C.3.1. Az EGFR jelátvitel gátlók -----	19
C.3.1.1. Erlotinib -----	21
C.3.1.2. Gefitinib -----	22
C.3.1.3. Cetuximab -----	23
C.3.1.4. Afatinib -----	24
C.3.1.5. Dacotinib -----	24
C.3.1.6. Neratinib -----	25
C.3.1.7. Pelitinib -----	25
C.3.1.8. Carnetinib -----	25
C.3.2. Az EGFR mutáció és rezisztencia -----	26
C.3.2.1. Elsődleges rezisztencia -----	26

C.3.2.2.Másodlagos rezisztencia -----	27
C.3.3.Terápiás lehetőségek a rezisztencia kialakulásakor -----	28
C.4. A csontmetasztázisok és a mutációk összefüggései -----	28
C.4.1. Az EGFR TK gátlók és a csontremodelingre történő hatása -----	30
C.5. A VEGFR jelátvitel gátlók -----	30
C.5.1.Bevacizumab -----	30
C.5.2.Axitinib -----	31
C.5.3.Aflibercept -----	31
C.6.Multikináz inhibitorok -----	32
C.7.Egyéb jelátviteli gátlók -----	32
C.7.1.EML-4 ALK -----	32
C.7.2.MET -----	32
C.7.3.ROS-1 -----	32
C.7.4.RET -----	32
C.8.Aktivált ALK tyrozin kináz C-MET és ROS1 target -----	32
C.9.VEGFR + EGFR kombinált gátlás -----	32
C.10. VEGFR+PDGFR+EGFR -----	32
C.11. Az immunrendszer modulátorai -----	33
C.12. Egyéb mutációk -----	33
C.13. mTOR -----	33
D. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK -----	35
D.1. A feldolgozás során kigyűjtött klinikai paraméterek -----	35
D.1.1. Demográfiai adatok -----	36
D.1.2. Mintavétel módja -----	37
D.1.3. Dohányzási szokások -----	38

D.1.4. Mutációs arányok -----	39
D.1.5. Társbetegségek -----	40
D.2. Kezelési lehetőségek -----	41
D.2.1. Első választású kezelés -----	41
D.2.2. Második választású kezelés -----	42
D.2.3. Harmadik választású kezelés -----	43
D.3. Metasztázisok megjelenése -----	44
D.3.1. Csontmetasztázisok megjelenése EGFR status szerint -----	44
D.3.2. Csont és agyi metastázisok megjelenése KRAS status szerint -----	47
D.4. Túlélési adatok -----	50
E. SAJÁT EREDMÉNYEK KIÉRTÉKELÉSE -----	52
F. KÖVETKEZTETÉSEK -----	55
G. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE -----	56
H. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS -----	57
I. IRODALOMJEGYZÉK -----	58
J. AZ ÉRTÉKELÉS SZERZŐJÉNEK RELEVANS PUBLIKÁCIÓI -----	63

ÖSSZEFOGLALÁS:

Dr. Bittner Nóra

Prediktív és prognosztikus markerek a tüdő adenokarcinómában- Az EGFR, KRAS mutáció státusz és a csontmetasztázisok összefüggései

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Sebészet és határterületei program

Programvezető: dr. Horváth Örs Péter, DSc.

Országos Onkológiai Intézet, Kemoterápia III.számú Belgyógyászati Ambulancia, 2015

Témavezető: dr. Géczi Lajos PhD.

A tüdőrák világszerte vezető halálok a daganatos mortalitás között és ez a növekvő szám vetette fel a további klinikai kutatások szükségességét. A molekuláris patológiai módszerek fejlődése lehetővé és szükségessé tette a kemoterápiás szerek iránti érzékenység és az egyes mutációk meghatározását. Különösen az úgy nevezett “driver mutációk” meghatározása vált különösen fontossá az új célzott (target) terápiák alkalmazhatóságának tükrében.

A nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) kezelésében a legfontosabb változást az új patológiai osztályozás és a molekuláris célzott terápiák megjelenése okozta, melyek közé sorolandók a monoklonális antitestek és a kis molekula súlyú tirozin kináz gátlók. Ezeknek az új célzott terápiáknak a mellékhatása sokkal jobban tolerálható, mint a hagyományos citotoxikus kemoterápiáknak és biomarker eredménye alapján alkalmazva hatékonyabbak is. A kezelést meghatározó legfontosabb tényezők: a szövettani alcsoport, a gén mutációk

státusz, ezek alapján a megfelelő beteg kiválasztása, a gyógyszer toxicitása és a fellépő gyógyszer rezisztencia.

Előrehaladott esetben a gyógyulási esély kevesebb mint 3 %, de a túlélési idő növelése elérendő cél lehet. Pár évvel ezelőttig a tüdőrák túlélése kezelt betegek esetében is csak 10-12-hónap volt csak, az új terápiás lehetőségekkel ez az idő 24-36 hónapra nőtt. Ezeket az eredményeket az új célzott terápiák alkalmazásával sikerült elérni. Ennek megfelelően az előrehaladott tüdő adenokarcinóma esetében az EGFR mutáció és az EML-4 ALK génátrendeződés kimutatása a napi klinikai gyakorlat részévé vált.

Ez az összefoglalás az új terápiás célpontok és a csontmetasztázisok megjelenése közötti összefüggést vizsgálja a tüdő adenokarcinoma esetében, három éves retrospektív adatgyűjtés alapján.

Ennek során 2008. január 1. és 2010 december 31 között, három év előrehaladott, 224 tüdő adenokarcinomás betegeinek adatait dolgoztuk fel a klinikai paraméterek, mutáció státusz és a csontmetasztázisok és a túlélés összefüggésében. Ezek alapján beigazolódott, hogy az EGFR, KRAS mutáció az EGFR TK gátlók hatékonyságát befolyásoló prediktív tényező és a betegség lefolyásában prognosztikus tényező, de a csontmetasztázisok megjelenését nem jelzik előre. A csontmetasztázis önálló prognosztikai jel, mely a betegség rossz prognózisára utal.

ABSTRACT:

Nóra Bittner MD.

**Predictive and prognostic markers in Lung adenocarcinoma -
The EGFR and KRAS mutation status and correlations with the prevalence
of bone metastases**

University of Pécs, Medical School, Clinical Medical Science, Doctoral School

Surgery and its border fields program

Chemotherapy for Outpatients Department, National Institute of Oncology, 2015

Program leader: Péter Örs Horvath MD., Ph.D., DSc.

Supervisor: Lajos Géczi MD., Ph.D.

Lung cancer is the leading cause of cancer related mortality all over the world, and a number of developments have indicated future clinical benefit recently. The development of molecular pathology methods has become increasingly important in the prediction of chemotherapy sensitivity and mutation analysis to identify driver mutations as important targets of new therapeutic agents. The most significant changes in the treatment of NSCLC revealed in new pathologic classification and in the introduction of molecularly targeted therapies, which include monoclonal antibodies and small molecule tyrosine kinase inhibitors. The side effects of these agents are generally better tolerated than those of conventional chemotherapy and show higher efficacy. The most important features follows: histology subtypes, gene mutation status, patients' selection, drug toxicities and occurrence of drug resistance. In the advanced disease, the hope of cure is less than 3%, but improvements in survival have been clearly achieved. Some years ago the median lung cancer survival rate was 10-12 months, now in case of available specific

molecular targets, a significant increase in median survival rates to 24-36 months has been achieved. These agents give an opportunity to provide a new standard of care. Therefore testing EGFR mutations and ALK rearrangements in patients with advanced lung adenocarcinoma should be incorporated into routine clinical practice. This review focuses on the rationale for targeted agents as a new treatment possibilities in case of advanced lung adenocarcinoma, and try to find some correlations with the appereance of bone metastases and EGFR and KRAS mutations during the three years retrospective analysis. We collected 224 clinical data of 224 patients suffering advanced lung adenocarcinoma. We found that the EGFR and KRAS mutatiois are predictive factors of the efficacy of the EGFR TK inhibitors, and prognostic factors of the lung cancer, but not predictive factors of the appearance of bone metastases. The appearance of bone metastases at the time of diagnosis is a bad prognostic factor.

A.BEVEZETÉS

A daganatos megbetegedés és halálozás nagy száma világszerte fontos népegészségügyi probléma. Ezek közül is kiemelkedően magas a tüdőrák mortalitása (több mint 1 millió halálozás/év) (1). Ez a tény nagy fellendülést hozott a daganatgátló gyógyszerek kutatásában is. Magyarország világszerte vezető a tüdőrák morbiditása és mortalitása alapján. Ahogy bővülnek az ismereteink az egyes daganattípusok biológiai viselkedéséről, úgy válik egyre specializáltabbá és személyre szabottabbá a kezelési lehetőség is. A klinikai onkológia egyéb esetében sikerrel alkalmazott komplex terápiás modalitások alkalmazása a klinikai vizsgálatok alapján a tüdődaganatok esetében is napi rutinná váltak. Ennek ellenére az ötéves túlélés alig haladja meg a 15%-ot. Tüdőrák következtében hal meg minden hetedik rákbeteg (évente kb. 1,1 millió)(1).

Különösen a férfiak körében gyakori, de a nők között is rohamosan emelkedik a halálozás. Hazánk különösen rossz helyzetben van, tüdőrákban világszerte vezető vagyunk, sajnos mindkét nem esetében. A populációt figyelembe véve, sehol máshol nem ilyen magas a betegek száma. Az előfordulás 1945 és 2008 között a tízszeresére nőtt: míg 1970-ben 100 ezer lakosból mindössze 24,5 volt hörgőrákos, 2005-ben ez a szám már 65-re emelkedett. Ezt az arányt azóta sem sikerült sokkal mérsékelni. A Központi Statisztikai Hivatal 2008-as adatai szerint a hazai légcső-, tüdő- és hörgőrák-halálozás összesen 8330 személyt (5597 férfi és 2733 nő) érintett. Ráadásul, míg nemzetközi viszonylatban átlagosan a betegek 10-15%-a él a betegség után még legalább 5 évet, Magyarországon ez a szám csupán 8-10% között van. Vagyis: a tüdőrákosok 90 százaléka belehal a betegségbe. Ez évente közel 10 ezer embert jelent – annyit, mint amennyi korábban a tuberkulózis okozta halálesetek száma volt. A nők között is rohamosan emelkedő tüdőrákhoz köthető halálozás 2003 óta megelőzi az emlőrák okozta halálozást. A női tüdőrák megbetegedések száma 1995 óta háromszorosára nőtt (1340-ről 4016-ra). A tüdőrák morbiditási adatai alapján eltérés van a tüdőgondozók és a Nemzeti Rákregiszter adatai között, de a pulmonológiai intézetek adatai viszont nagy reprezentatív adatként szolgálnak és így értékelhetők. Az incidencia valószínűleg a Nemzeti Rákregiszter által megadott értékére (11947) közelíthet és erre utal a KSH mortalitási (8533) adata is (2).

A nemzetközi trendet is figyelembe véve a mortalitás az incidencia 85%-a. 2012-ben 5757 új beteget jelentettek be a tüdőgyógyászati hálózatból. A prevalencia növekedése viszont reménykeltő, a betegek megnövekedett életkilátásait sugallja. A tüdőrák korfája nem változott, döntően most is az idősök betegsége, legnagyobb arányban a 60-70 évesek között fordul elő, 80 év fölött csökken az életkor specifikus megbetegedés, és jelentős részük a terápiás konzekvencia híján nem is kerül diagnosztizálásra. A szűréssel kiemelt tüdőrákosok aránya nagyon alacsony, 25% alatti. A betegség kialakulásában genetikai és külső ártalmak egyaránt szerepet játszanak. Elsősorban azonban a dohányzás tekinthető legfontosabb külső ágensnek. Amerikai adatok szerint a tüdőrákos betegek 85 %-a aktív, 5 %-a passzív dohányos. A dohányzás ismert és kiemelt rizikótényező a betegség etiológiájában (a betegek 85-90% -a dohányos) azonban a tüdőkarcinomás betegek kb. 20%-a vagy nem, vagy csak keveset dohányzott (≤ 100 cigaretta/élet, 10-15 csomag / év) (1,2,3).

A nemdohányzók daganatképződése eltér a dohányzó betegektől és ennek már a választandó terápiában is jelentősége van. Elszomorító adat, hogy a vizsgált betegek csaknem 80%-a a diagnózis pillanatában metasztatikus, előrehaladott stádiumban van. Ebben az esetben a legjobb túlélést hozó sebészi eltávolítás nem jöhet szóba és az öt éves túlélés kevesebb mint 4 %.

A tüdőrák heterogen tumor, ennek mélyebb megismerése közelebb hoz a terápiás eredményekhez. Bizonyított tény, hogy napi egy doboz cigaretta elszívása a férfiak esetében tízszeresére, nőknél ötszörösére emeli a tüdőrák kialakulásának kockázatát. A dohányzás fiatalok körében való egyre nagyobb elterjedése maga után vonja, hogy már a 40–59 év közötti korosztályban is megemelkedett a tüdőrák-halálozás. Tüdőrák esetén evidencia és elfogadást nyert, hogy a rizikó csoport számára, az alacsony sugárterheléssel járó (low dose) mellkasi CT a javasolt módszer a jövőben. Ez a vizsgálat képes a néhány milliméteres góc kimutatására is. Előnye, hogy nemcsak a daganatos betegségek felfedezésében nyújthat segítséget, hanem egyéb tüdőbetegségek korai diagnosztizálásában is (2). Ismert, hogy a molekuláris patológiai jellemzők egy része prediktív a gyógyszeres kezelésre és prognosztikus jelentőségű a betegség kimenetelére is.

Ahogy bővülnek ismereteink az egyes daganattípusok biológiai viselkedéséről, úgy válik egyre specializáltabbá és személyre szabottabbá a kezelési lehetőség is. A klinikai onkológia egyéb esetében sikerrel alkalmazott komplex terápiás modalitások alkalmazása a klinikai vizsgálatok alapján a tüdődaganatok esetében is napi rutinná vált. A daganatos betegségeket, mint a hazai mortalitás második leggyakoribb okát, a különböző népegészségügyi programok kiemelten kezelik. Ezért ez a primer és szekunder prevenció egyik legfőbb területe. A primer prevenció stratégiák elsősorban a kóroki tényezők távoltartását célozzák meg, a tüdőrák esetében ez a dohányzásról való leszoktatás. A szekunder prevenció a korai felismerésre, azaz a szűrőprogramok hatékonyságának fokozására helyezi a hangsúlyt. A tünetek jelentkezésekor, a tüdőrákos betegek csak ötöde operálható. Az életkilátások és az életminőség tehát nagyban függenek attól, hogy mikor fedezik fel a daganatot. Statisztikai adatok alapján megállapítható, hogy a tüdőszűréssel kiemelt betegek kb. 20-25 százaléka, egyes években 30 százaléka még műthető, tehát sokkal nagyobb az esélyük a gyógyulásra, mintha már tünetekkel, vagy véletlen felfedezéssel kerülnének orvoshoz (4).

Az irodalmi adatok alapján tett megállapítások, melyek a hipotézis felvetéséhez vezettek:

1, A tüdődaganatok több mint 60%-a előrehaladott, azaz III/B-IV stádiumban kerül felfedezésre. A leggyakoribb metasztázisok az ellenoldali tüdő, a máj és a csont metasztázisok 30-60%-ban már a felfedezés pillanatában jelen vannak (6).

2, Megfigyelés, hogy a tüdőtumorkor esetében a csontmetasztázisok megjelenésével felgyorsul a tumor progresszió, lerövidül a túlélés, szemben a hormon érzékeny emlő és prostata daganatokéval, ahol hosszú túlélés várható.

2, A driver mutációk jelenlétében a tüdődaganatok gyorsabb progressziója észlelhető. Az EGFR TK gátló kezelések bevezetésével az inoperabilis tüdődaganatos betegeknél is jelentős túlélés érhető el, és a mutáció status meghatározásával megjósolható a kezelésre adott hatékonyság (prediktív marker) és a betegség lefolyására való prognózis (prognosztikus marker) (16).

B.CÉLKITŰZÉSEK

I, A három éves beteganyag retrospektív felmérésében összefüggést keresünk arra, hogy az EGFR, KRAS mutáció státusz milyen módon alakul dohányzás hatására.

II, Van-e összefüggés az EGFR KRAS mutációs státusz és a csontmetasztázisok megjelenése között és ennek prediktív és /vagy prognosztikus jelentősége van-e.

III, Hogyan alakul a betegek életkilátása, túlélése a cititoxikus kemoterápia vagy az EGFR TK-gátló kezelés hatására.

C.IRODALMI ÁTTEKINTÉS

A tüdőrák kezelésében az onkológia fejlődése, és a 2000-es években bekövetkező paradigma váltása jól nyomon követhető. Hosszú évekig citotoxikus kemoterápiára csak a kissejtes tüdőrákot (SCLC)-t tartották alkalmasnak, a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) a lehetséges műtéti megoldást követően csak irradiációs kezelésben részesült. A tüdőrák az 1990-es évektől került a klinikai kutatások látókörébe az egyre növekvő betegszám és a rossz prognózis miatt. Később előtérbe került a többi solid daganattípushoz hasonlóan a multidiscplináris megközelítés. A részletes kivizsgálást követően a multidiscplinális onkoteam döntése alapján a sebészeti, kemoterápiás, irradiációs, és a molekuláris biológiai ismeretek fejlődésével a célzott terápia is a komplex kezelés részévé vált, nem csökkentve a szupportív terápia szükségességét. Egyértelműen külön választható a cél: a korai stádium (I-II) esetében a betegek meggyógyítása, míg a lokálisan előrehaladott esetben a túlélés növelése az életminőség (QL) megtartása mellett. A távoli metasztázist is adó esetben (III/B-IV) leginkább a progresszióig eltelt idő növelhető meg (PFS) az életminőség megtartása mellett, a túlélési idő csekély növelésével.

A dolgozatban az inoperabilis tüdő adenokarcinóma kezelési irányelveit ismertetjük röviden:

a, III/B stádium

A TNM stadiumtól függő komplex kezelés jöhet szóba, amit nagymértékben befolyásol az N2 status (azonos oldali mediastinalis nyirokcsomók daganatos érintettsége). A III/B stádiumban rezekciós műtétre nincs lehetőség, radiokemoterápia alkalmazása válik szükségessé (5).

b, Távoli áttétes, IV stádium

Sajnos kimondható, hogy a IV. stádiumú NSCLC gyógyíthatatlan betegség. Számos paramétert, a beteg állapotát is figyelembe véve esetleg metasztazektómia végezhető. Ebben a stádiumban a sugárterápia is csak palliatív lehetőséggel bír. Legnagyobb

eredményt a klinikai vizsgálatok alapján letisztult kombinált citotoxikus kemoterápia és újabban a VEGF gátlók, és az EGFR TK gátlók alkalmazása adta (6).

Terápiás lehetőségek:

C.1. Citotoxikus kemoterápia:

C.1.1. Alkiláló szerek: A túlélésben nem lett javulás (12 hét), szemben BSC alkalmazásával (Best Supportive Care) ahol 16-18 hét volt elérhető. Csupán a betegek 10%-a érte meg az 1 évet.

C.1.2. Platina bázisú kombinált kemoterápia: A túlélési idő megnövekedett 28-32 hétre. Az 1 éves túlélés 20-30%-ra nőtt.

C.1.3. Platina bázisú kemoterápia+harmadik generációs citotoxikus szerek: Tovább nőtt a túlélési idő 32-40 hétre. Az 1 éves túlélés 30-40%-ra javult.

C.1.4. Harmadik generációs citotoxikus szerek kombinációban: Platinát nem tartalmazzak, túlélési előnnyel nem járnak, de jelentős életminőség javulással igen, kiküszöbölve a platina toxikus hatását.

C.2. A tüdő adenokarcinóma új pathológiai osztályozása (2011):

A tüdőkarcinómák osztályozásában bekövetkezett jelentős változást három nagy nemzetközi kongresszuson ismertették először 2011-ben (International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), American Thoracic Society (AST), European Respiratory Society (ERS) (7). A tüdődaganatos betegek 60-70%-a előrehaladott állapotban kerül diagnosztizálásra és a diagnózis alapja rendszerint a citológia és a szövettani analízisre alkalmas biopszia. Megdöbbentő, hogy csupán a betegek 30% -a alkalmas műtéti rezekcióra. Éppen ezért az új beosztás különbséget tesz a két beavatkozás között: 1: kis biopszia és/vagy citológiai meghatározás az előrehaladott stádiumban, 2: műtéti rezekatum feldolgozása az operált betegeknél. A fő cél a tumorspecifikus terápia

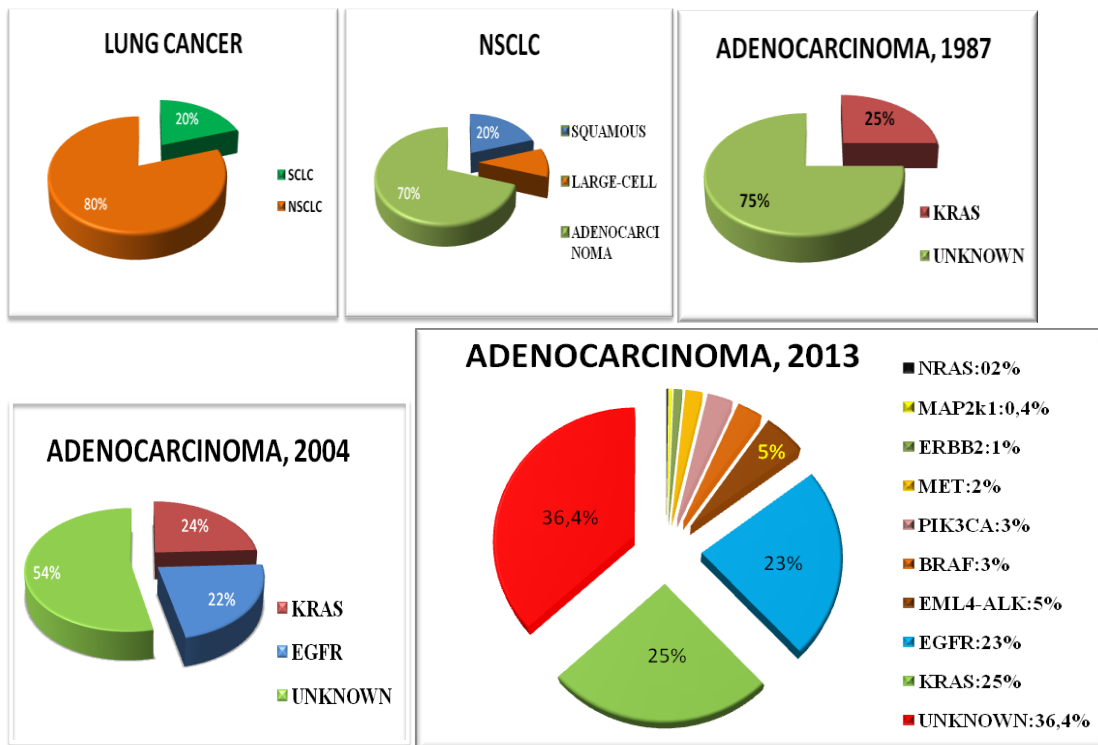
felállítása ami a részletes szövettani és genetikai elérések alapján állítható fel. Abban az esetben, ha a NSCLC nem mutat mirigyes vagy elszarusodó morfológiát akkor nem meghatározott NSCLC-nek nevezzük (NSCLC-NOS).

IASLC/ATS/ERS terminológia a tüdő Adenokarcinóma esetében , kis biopszia és citológiai mintavétel során	IASLC/ATS/ERS terminológia a tüdő Adenokarcinóma esetében Reszekción átesett betegeknél
<ul style="list-style-type: none"> -Kevert szubtypus -Acinaris -Papillaris -Solid -Lepidic (nem mucinosus) -Lepidic (mucinosus) 	Preinvazív elváltozás Atípusos adenomatosus hyperplasia Adenocarcinoma in situ ($\leq 3\text{ cm}$, solitary BAC) Nem mucinosus Mucinosus Kevert mucinosus /nem mucinosus
	Minimalisan invazív adenocarcinoma ($\leq 3\text{ cm}$ lepidic predominciával , a tumor $\leq 5\text{ mm}$) Nem mucinosus Mucinosus Kevert mucinosus /nem mucinosus
	Invazív adenokarcinoma Lepidic predominciával Acinaris predominciával Papillaris predominciával Micropapillaris predominciával Solid predominciával , mucin termeléssel
	Az invazív adenokarcinoma variánsai: Invasív mucinosus adenocarcinoma (beleértve a mucinosus BAC) Kolloid Foetalis (alacsony és nagy malinitású) Enteric

1.Táblázat. A tüdő adenokarcinóma új szövettani osztályozása. (1)

A túlélési eredmények nagyon különbözőek. Azon betegeknél akiknél minimálisan invazív az adenokarcinóma és teljes rezekció volt megvalósítható, az 5 éves túlélés csaknem 100%-os. A sebészileg rezekált tüdőkarinómás betegek 70-90%-a invazív adenokarcinómás. Ez a tumor a biológia jellemzői alapján nagyfokú heterogenitást mutat. Jelen klasszifikáció a leginkább meghatározó komponensek alapján történt. Az EGFR mutáció és az ALK génátrendeződés leginkább a tüdő adenokarcinómában mutatható ki, és meghatározásuknak klinikai relevanciája van (8).

A KRAS mutáció jelenléte és az EGFR mutáció hiánya a leggyakoribb szövettani előfordulás az invazív mucinosus adenokarcinómában.



1. Ábra: A mutáció status ismeretének fejlődése a nem kissejtes tüdőrákban

A nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) a szövettani jellemzők alapján osztályozható. Az adenokarcinómák esetében számos, a daganatos progressziót felgyorsító úgy nevezett "driver mutáció" mutatható ki. Ezek a mutációk együttesen nem fordulnak elő, kölcsönösen kizárják egymást, ezalól egyedül a *PIK3CA* mutáció kivétel.

A tüdő adenokarcinóma terápiás lehetőségei:

A multicentrikus klinikai vizsgálatok igazán az 1990-es években terjedtek ki a tüdőrák irányába is az egyre növekvő esetszám és az elkeserítő túlélési adatok miatt.

A jelenleg alkalmazott standard terápia az előrehaladott betegség esetében a kombinált citotoxikus kemoterápia - ciszplatin vagy carboplatin kombinálása egyéb második illetve harmadik generációs citotoxikus szerekkel (paclitaxel, docetaxel, gemcitabin, vinorelbin, pemetrexed)(9). A meta-analízis során 16 randomizált, kontrollált, 2714 szisztémás kemoterápiával kezelt beteg adatait hasonlították össze a csupán a beteget támogató kezelés (Best Supportív Care, BSC) eredményeivel. Ebben a felmérésben szignifikáns túlélési előny (OS) mutatkozott a kemoterápiás karon (10). Éppen ezért, jelenleg a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően az első választású kezelés az inoperábilis, III/B- IV stádiumú betegeknél a platina alapú (cis/carbo) kemoterápia egyéb aktív másod vagy harmad generációs szerekkel kombinálva (11). Az átlagos terápiás válasz (RR) a harmadik generációs szerek használatakor 19%-ról 32% lett, a median túlélés 8-14 hónapra emelkedett (12,13). Ezek az eredmények azt mutatták, hogy az NSCLC esetében a standard platina alapú kombinációs kemoterápiák alkalmazásával egy terápiás platót értünk el. A PARAMOUNT vizsgálat eredménye túlélési előnyt erősített meg a pemetrexed folyamatos fenntartó (maintenance) terápia alkalmazásával a nem laphámsejtes alcsoport esetében. Ez a pemetrexed maintenance terápia szignifikánsan csökkentette a betegség progressziójának kockázatát az előrehaladott NSCLC esetében azon betegeknél, akik a pemetrexed/ciszplatin indukciós terápia alkalmazásával nem progrediáltak (14).

C.3.Biológiai célzott terápiák:

Hosszú ideig nem volt lényeges az NSCLC molekuláris alcsoportjainak meghatározása, mivel nem különült el a terápiában az adenokarcinoma és a laphámsejtes karcinoma kezelése. Ez a szemlélet 2004-ben változott meg, amikor is tüdődaganat esetében is meghatározták a speciális EGFR mutációt, és napjainkban a mutációk kutatása rohamos léptekkel halad új és új terápiás eredményekkel.

Az úgy nevezett “driver” mutációk a sejtmagban egy speciális jelátvitel révén a daganat proliferációját és túlélését serkentik. A nagyobb terápiás hatékonyság elérése arra sarkallta a kutatókat, hogy a tüdőrák molekuláris hátterét, mutációs eltéréseit is kimutassák. A kutatók ennek megfelelően számos “driver” mutációt igazoltak NSCLC esetében (1. Ábra).

MUTÁCIÓ TÍPUSA	ADENOKARCINÓMA	LAPHÁMSEJTES KARCINÓMA
EGFR	Ázsiai: 30-50% Kaukázusi: 10%	0-3%
ALK	5-7%	1%
HER2	2.8%	0
BRAF	2-5%	0
KRAS	Ázsiai: 10% Kaukázusi: 30%	1%
PIK3CA	<5%	3.6-6.5%
AKT1	0	<5%
MAP2K1	<5%	0
MET	<5%	<5%
RET	1.2-1.9%	0
ROS1	1.2-2.6%	0
FGFR1	3.4%	9.7-21%
ERBB2	1%	0
NRAS	0.2%	0
DDR2	0	2.2%

2. Táblázat: Az egyes mutációk előfordulási gyakorisága a nem kissejtes tüdőrák esetében. (16)

A target terápiák kombinálásának célja, hogy megakadályozza a monoterápiában észlelt rezisztencia kialakulását. Ezt a hatást a kombináció során elért additív vagy szinergista hatással érik el, befolyásolva az angiogenezist az apoptózist, a tumorgenezist és a tumor növekedést (15).

Az NSCLC különböző jelátviteli útvonalai:

I, EGFR jelátviteli út:

Az epidermális növekedés faktor gátlók alkalmazásának első kedvező terápiás hatását a HER-2 pozitív emlő tumorok esetében igazolták. Azóta nagyszámú klinikai vizsgálatot indítottak az EGFR gátlók hatékonyságának igazolására tüdődaganatok esetében is. 2004-ben először az EGFR szomatikus mutációját mutatták ki, amely azóta számos vizsgálat által igazoltan összefügg az EGFR tyrozin kinaze gátló (EGFR- TKI) molekulák monoterápiában elért terápiás válaszával. Ez a mutáció gyakoribb a nőkben, az ázsiai populációban és a nemdohányzók körében, és az adenokarcinóma lepidicus alcsoportjában. Az EGFR mutáció a nem kissejtes tüdőrákos betegek kb. 10-15 % -ban található a kaukázusi (fehér) és 20-50 % -ban a kelet-ázsiai betegek körében (17). Adenokarcinómában a mutációk legnagyobb arányban a gén 18-21-es exonjában mutathatók ki. Ezek a mutációk három nagy csoportba osztályozhatók: exon 19-es "in frame" deleció, exon 20 insertió, és exon 18-21-es "missense" mutáció. A leggyakoribb az exon 19 és az exon 21- es mutáció. Az EGFR mutáció kimutatása sequenálással történik. Az EGFR tyrosin kinaze modulálja a sejt proliferációt és a túlélést az autoaktiváción keresztül és két másik jelátviteli utat is befolyásol: a PIK3CA/AKT/MTOR és a RAS/RAF1/MAP2K1/MAPK1 útvonalakat (18). Bizonyított, hogy az EGFR mutáció összefügg a TK gátlókra adott terápiás válasszal. A legtöbb EGFR mutációt adenokarcinómában mutatták ki (19). A KRAS- nak kulcsszerepe van az EGFR jelátvitelben. KRAS mutáció igazolható 25-35%-ban a TK gátló kezelésre nem reagáló betegeknél. A KRAS mutáció olyan onkogén mutáció amely az adenokarcinóma differenciálódása során korán alakul ki. A KRAS mutációban gyakori a G→T transzverzió és gyakrabban következik be dohányosoknál. Egy 106 adenokarcinómás beteg adatait feldolgozó vizsgálatban a KRAS mutáció nagyobb arányban volt a dohányosok között, mint a nemdohányzó

csoportban (43% vs. 0%; $P = 0.001$). Riely 482 tüdő adenokarcinómás beteget feldolgozó vizsgálata szerint azonban a nemdohányzók között is 15%-ban kimutatható KRAS mutáció (20). KRAS mutáció mutatható ki 17%-ban az Afro-Amerikai betegekben és 26% -ban a Kaukázusi betegekben (21).

Az KRAS mutáció negatív prediktora az EGFR-TK gátló monoklonális antitest kezelésnek és fontos szerepe van az EGFR TK gátló kezelés iránti elsődleges rezisztencia kialakulásában. A KRAS mutációs status ismerete szintén fontos biomarker az előrehaladott NSCLC –s betegek kezelésében és a további klinikai vizsgálatokban egyaránt (22).

Azonban a KRAS status prognosztikus és prediktív értéke a tüdődaganatok esetében az irodalomban is sokat vitatott. A feldolgozás idejéig az utolsó klinikai vizsgálatban, a KRAS és EGFR mutációs status vizsgálták 1935 egymást követő nem kissejtes tüdőkarcinómás beteg esetében. A betegeket két csoportba osztották a mutációs status alapján (KRAS mutáns, EGFR mutáns) és KRAS/EGFR vad típus (WT csoport). Az átlagos túlélés (OS) 14.47 hónap volt a KRAS mutáns csoportban, és 20.57 hónap a KRAS vad csoportban, és 42.73 hónap volt az EGFR csoportban ($P < 0.001$). A multivariációs analízis értékelése szerint a KRAS mutációs status független prognosztikus faktor (HR: 2.69, 95%, CI: 1.91-3.8, $P < 0.001$). Nem találtak különbséget a PFS-ben és a tumor válaszban a KRAS mutáns és a KRAS/EGF vad típusnál a kemoterápia vagy EGFR TK- gátló kezelés alkalmazásakor sem. Konklúzióként megállapították: a KRAS mutáció rossz prognosztikus faktor, azonban nem független prediktora az EGFR –TK gátló vagy kemoterápiás kezelésnek, tüdődaganat esetében (23). Ezidáig az EGFR mutáció a legjobb prediktív biomarkere az EGFR TK gátló kezelés eredményességének (PFS és tumorválasz tekintetében egyaránt). A metaanalízis 70% fölötti terápiás választ mutatott az EGFR TK gátló kezelésre azon betegeknél akiknél az EGFR mutáció igazolható volt (exon 19, exon 21 mutáció). Az EGFR mutáció tehát egy szignifikáns prediktív faktora az EGFR TK gátló kezelésnek (24).

C.3.1. Az EGFR jelátviteli út targetjei:

Első generációs EGFR TK-gátlók:

C.3.1.1. Erlotinib (Tarceva®, Roche)

Az erlotinib monoterápiában alkalmazható EGFR mutációt hordozó nem kissejtes tüdőrákos (NSCLC) betegeknek első, másod és harmadvonali kezelésként. Az adenokarcinóma szövettan, nem dohányzó előzmény, női nem és az ázsiai eredet prognosztikus tényezőként szerepel, és összefügg az EGFR mutáció gyakoriságával és a gén amplifikáció számával (25). A Fázis III SATURN vizsgálatban, erlotinib maintenance terápiát alkalmaztak azon betegeknél, akiknél az első vonalas platina-alapú kemoterápiával szignifikáns PFS növekedés volt elérhető a placebohoz viszonyítva (12.3 hét versus 11.1 hét HR: 0.71). A PFS előny azon betegeknél volt a kifejezettebb akik daganatában az EGFR mutáció kimutatható volt. Fenntartó (maintenance) terápiában alkalmazva, az erlotinib késlelteti a progressziót és megnöveli a túlélést (26). Ezek alapján, az erlotinibet Európában monoterápiában törzskönyvezték azon betegeknél akiknél az első vonalas platina alapú kemoterápiával stabil betegség (SD) volt elérhető. Az erlotinib és kemoterápia kombinációja EGFR mutációs statuson alapul, és a jövő kihívása. Az OPTIMAL vizsgálat volt az első, prospektív Fázis III vizsgálat ahol az erlotinib versus gemcitabine/ carboplatin kezelés eredményességét vizsgálták elsővonalas terápiaként kínai betegeknél. Szignifikáns PFS különbség volt a két kar között az erlotinib javára (13.1 versus 4.6 hónap , HR: 0.16 $p \leq 0.0001$). Ez a szignifikáns különbség leginkább az exon 19 és exon 21 mutáció esetében volt a legszembetűnőbb (27). A Fázis III TAILOR vizsgálatban az EGFR vad típusú betegekben nézték az erlotinib hatékonyságát. Másodvonalas kezelésként az erlotinib és a docetaxel hatékonyságát hasonlították össze, túlélés (OS) és a progresszió mentes túlélés (PFS) tekintetében, mint másodlagos végpontok. Amikor a PFS eredményeket hasonlították össze, a docetaxel superioritása igazolódott az EGFR 19, 21 mutációt nem hordozó betegeknél (28). Az első vonalas kezelést az OPTIMAL (27) és az EURTAC (29) vizsgálatok eredményei alapján törzskönyvezték. A standard kemoterápiával összehasonlítva az erlotinib szignifikáns előnyt nyújtott a PFS-ben az EGFR mutáció hordozó NSCLC-s betegeknél, és jobban tolerálható volt. Az erlotinib megnövelte a PFS-t

az akitváló mutációt hordozó ázsiai nem kissejtes tüdődaganatos betegeknél, a kemoterápiával összehasonlítva. A vizsgálat célkitűzése a hatékonyság és biztonságosság igazolása volt összehasonlítva a hagyományos kemoterápiával. A bevásztási kritériumok: 18 év feletti EGFR mutációt hordozó NSCLC-s betegek (exon 19 deletió vagy L858R mutáció az exon 21-n) és nem kaphatott előzetesen kemoterápiát a metasztatikus betegsége miatt. Az elsődleges végpont a progresszió mentes túlélés (PFS) volt. A median PFS 9.7 hónap volt (95% CI 8.4-12.3) az erlotinib karon, összehasonlítva 5.2 hónappal (4.5-5.8) a hagyományos kemoterápiás karon (HR: 0.37, 95% CI 0.25-0.54; $p < 0.0001$.) Az erlotinib 66%-ban csökkentette a tüdőtumor progresszióját (HR = 0.34, $P < 0.0001$).

C.3.1.2. Gefitinib (Iressa[®], AstraZeneca)

A gefitinibet először Ázsiában törzskönyvezték az előrehaladott NSCLC kezelésére és Európában monoterápiában az EGFR mutációt hordozó előrehaladott NSCLC-s betegek kezelésére. Az USA-ban a törzskönyvezés szerint alkalmazható folyamatos monoterápiában az EGFR mutációt hordozó betegeknél, akik előzetesen platina alapú és/vagy docetaxel kezelésben részesültek és progresszió következett be. A törzskönyvezés alapja a fázis III klinikai vizsgálat volt (INTEREST és IPASS) (29,30). Az IPASS vizsgálatban a gefitinib szignifikánsan csökkentette a daganat progressziót (median PFS 9.5 hónap vs. 6.3 hónap; HR 0.48, 95% CI 0.36 to 0.64, $p < 0.0001$) és jelentős tumor regressziót eredményezett az aktiváló EGFR mutációt hordozó betegeknél összehasonlítva a standard kettős kombinációjú kemoterápiával (71.2% v 47.3%, $p=0.0001$). Mindkét vizsgálatban az erlotinib alkalmazása jobb életminőséget és jobb tolerálhatóságot mutatott. Az IPASS vizsgálat minden klinikai paraméter szerint (PFS, ORR, tolerability, QOL), jobb eredményt adott az EGFR mutációt hordozó betegeknél mint a carboplatin/ paclitaxel kombináció az ázsiai populációban (31). A PFS szignifikánsan hosszabb volt az EGFR mutáns betegeknél mint az EGFR vad típusnál, ami azt sugallja, hogy az EGFR negatív betegek kezelését kemoterápiával javasolt kezdeni (32). A fázis III INTEREST vizsgálatban, ahol másod vonalban monoterápiában gefitinibet alkalmaztak, non-inferior eredményt adott a túlélés tekintetében a docetaxellel törént összehasonlítás során. Az ORR, PFS és QOL tekintetében azonban szignifikáns előny mutatkozott az EGFR mutációval rendelkező

betegeknél. Az előrehaladott NSCLC-s, EGFR mutációt hordozó idős betegeknél az első választású gefitinib terápia szintén hatékonynak bizonyult, elfogadható toxicitással a fázis II vizsgálat szerint (33).

C.3.1.3. Cetuximab (Erbix® , Merck)

A cetuximab chimera-típusú monoklonális antitest (mAb) amely blokkolja az EGFR extracelluláris részét. Ez a csoport csupán a ligand dependens EGFR aktivációt gátolja, az autofoszforylációt nem. Ez a mutáció más jelátviteli utakat is aktivál, befolyásolja a sejt progressziót, sejt növekedést és az angiogenezist is. A FLEX vizsgálatban a kemoterápia és cetuximab kombinációt hasonlították össze a csupán kemoterápia alkalmazásával első vonalas kezelésként olyan előrehaladott NSCLC esetében, akiknek a daganatában kimutatható volt az EGFR expresszió (>1% sejtszám). A vizsgálat valmivel jobb eredményt mutatott a kemoterápia és cetuximab kombinációban (median túlélés 11.3 hónap vs. 10.1 hónap). Az alacsony EGFR expressziót mutató csoportban nem volt túlélési előny (median 9.8 hónap vs. 10.3 hónap p=0.88). A Hirsh score (H) százalékosan fejezi ki a sejtszámot (0—100%) valamennyi csoportban (0—3+) és a végleges skála 0-és 300 között osztályoz. A FLEX vizsgálatban a határérték a 200 volt, elválasztva az alacsony és magas EGFR expressziót. A H score meghatározása segít a betegszelekcióban, kiválasztani azon betegeket akik leginkább profitálhatnak az EGFR TK gátló kezeléstől (34). A Cetuximab akár gefitinib-el vagy erlotinib-el kombinálva szinergista és antiproliferatív hatást mutat a fej-nyak és tüdő daganatok esetében akiknél különböző mértékű EGFR expresszió igazolható. Két reverzibilis gátló szer kombinációjánál, amennyiben az ATP visszaállítja a sejtfelszíni TK receptort, potenciálisan EGFR reaktiváció következhet be. A kombinált alkalmazásnál az antitest kettős blokkolásával csökkenthető a reaktiváció, kivédhető a ligand aktiválással létrejövő dimerizáció és ez vezet a kombinált alkalmazás nagyobb EGFR gátlásához (35).

Második generációs EGFR TK gátlók:

C.3.1.4. Afatinib (Giotrif[®], Boehringer Ingelheim)

Az afatinib irreverzibilis EGFR és Her-2 TK gátló, amely preklinikai aktivitást mutat a klasszikus rezisztencia mutációkra mint az EGFR T790M. A LUX-LUNG fázis II/B III kettős vak randomizált vizsgálatban a Best Supportive Care (BSC) és afatinib vagy placebo alkalmazását vizsgálták azon NSCLC-s betegekben, akik egy vagy két előzetes kemoterápiás, erlotinib és gefitinib kezelés ellenére progrediáltak. Ez a tanulmány nem mutat szignifikáns túlélési (OS) különbséget a kezelési karokon, azonban az alcsoport analízis szerint, EGFR mutációt hordozóknál 11 hónapos túlélés volt elérhető a harmad és negyed vonalas kezelésnél is. Szignifikáns median PFS növekedés volt megfigyelhető az afatinib versus placebo (3.3 hónap vs. 1.1 hónap, a mutáció arány kb. 50%) és szignifikáns csökkenés volt a daganattal összefüggő tünetek esetében (dyspnoe, fájdalom és köhögés) (36). Két fázis III vizsgálat (LUX-LUNG 3 and LUX –LUNG 6) megerősítette az afatinib első vonalas alkalmazását. A LUX –LUNG 3 kimagasló eredményét a 2012-s ASCO –n mutatták be. Ebben a vizsgálatban először alkalmazták komparator karnak a pemetrexed/ cisplatin kombinációt. Az afatinib alkalmazása szignifikánsan megnövelte a PFS-t összehasonlítva a pemetrexed/cisplatin kezeléssel. A mellékhatások kezelhetőek voltak. Az átlag populációban 4.2 hónap PFS növekedés volt megfigyelhető, és 6.7 hónap a mutációt hordozó betegekben, így az afatinib klinikailag releváns első választású terápia lehetőség lett (37). Az FDA 2013 júliusában és az EMA 2013 szeptemberében törzskönyvezte az afatinibet az előrehaladott (metasztatikus) nem kissejtes tüdőcarcinómás (NSCLC) betegek kezelésére, akiknek a daganatában az EGFR gén mutáció expresszálódik. Az afatinib cetuximabbal történő kombinációban is hatékony azon betegekben, akiknél rezisztencia fejlődik ki az erlotinib kezelésre. A vizsgálat eredménye szerint az objektív terápia válasz (ORR) az első 60 beteg esetében a kombináció alkalmazásakor 30% volt (38).

C.3.1.5. Dacomitinib (PF-0299804, (Pfizer)

A dacomitinib irreverzibilis pan-HER gátló, gátolja az EGFR/HER1, HER2 and HER4 Tyrosine kinázokat. A dacomitinib klinikai aktivitást mutat a gefitinib vagy erlotinib alkalmazásakor kialakult szerzett EGFR rezisztencia esetén is (39). A fázis II klinikai vizsgálatban,

előrehaladott NSCLC esetében, a PF-0299804-el történt kezelés során tumor regressziót észleltek mindazon betegeknél, akik a típusos 19 vagy 21 –s exon EGFR mutációt hordoznak. Antitumor ellenes hatást észleltek az EGFR vad típusban és az exon 20 mutációt hordozókban is. A median PFS 9.63 hónap volt, a betegség kontroll 96% os volt. Egy másik fázis II vizsgálatban előrehaladott NSCLC esetében a PF-0299804 alkalmazása valamennyi molekuláris alcsoportban: az átlagos PFS 12 hét volt (4 hét versus 8.4 hét) (HR 0.704 p=0.030). Ebbe a vizsgálatba bevonták a KRAS vad típust is (WT) és a PFS itt is emelkedett az erlotinibbel összehasonlítva (16. 6 hét versus 8.4 hét: HR 0.551, p=0.004)

C.3.1.6. Neratinib (HKI-272, Pfizer)

Az EGFR mutációt hordozó betegeknél az EGFR TK gátló kezelés jelentős hatékonyságot mutatsat, de rezisztencia alakul ki 9 -12 hónap után, leggyakrabban a T790M rezisztencia mutáció. A neratinib irreverzibilis pan-ErbB TK gátló, mely lefedi a T790M rezisztencia mutációt. A neratinibnek alacsony klinikai aktivitása van a 240 mg napi dózisban azon adenokarcinómás NSCLC-s betegeknben, akik előzetesen első generációs EGFR TK gátló kezelést kaptak, és akik dohányoznak. Szignifikáns és áttörő terápiás válasz volt azon kis csoportnál is akik G719X mutációt hordoznak. További vizsgálatok szükségesek a dózis és a protokoll módosításhoz, a diarrhea mérsékléséhez és a nagyobb biológiai dózis eléréséhez (40).

C.3.1.7. Pelitinib (EKB-569, Wyeth/Pfizer)

A pelitinib egy olyan pan-ErbB tyrosine kinaze gátló, amelynek antineoplasztikus aktivitása is van. A pelitinib irreverzibilisen blokkolja az epidermalis növekedési faktor receptorokat: (EGFR) ErbB-1, -2 and -4, gátolja a receptor foszforilációt, a jelátviteli úton az apoptosist és a proliferáció gátlását valósítja meg. Fázis I vizsgálatok folyamatban vannak.

C.3.1.8. Canertinib (CI-1033, Pfizer)

A canertinib irreverzibilisen gátolja az EGFR (ErbB family) intracellularis részét, gátolja a jelátviteli rendszert és ezáltal a tumor sejt apoptózisát okozza és gátolja a daganatos sejt

proliferációját. Sugárérzékenyítő hatással is bír és szinergista hatást mutat számos citotoxikus kemoterápiával. Fázis II vizsgálatok folyamatban vannak.

Harmadik generációs EGFR TK gátlók. – Preklinikai fejlesztés alatt állnak.

C.3.2. Az EGFR mutáció és a gyógyszer rezisztencia

A betegek kb. 30% nál nem alakul ki tumorválasz az EGFR mutáció ellenére , de kb 5%-nál komplett terápiás válasz alakul ki (41). A legtöbb driver mutáció jelen van a rezisztens tumorokban. Az EGFR mutáció, az ALK gén átrendeződés, és a KRAS mutációk ritkán mutathatók ki együtt a terápia naiv NSCLC-s daganatokban, többnyire kölcsönösen kizárják egymást. Az EGFR TK gátlókkal szemben kialakult szerzett rezisztencia a metasztatikus betegeknél elvitathatatlan. Az átlagos PFS 10-16 hónap. A napi gyakorlatban éppen a gyógyszer rezisztencia kialakulás a legfőbb probléma. Az elsődleges és a másodlagos EGFR TK gátlókkal szembeni rezisztencia mechanizmusokat külön kell választani.

C.3.2.1. Elsődleges rezisztencia:

1, De novo rezisztens EGFR mutáció. Az exon 20 insertio, mint az EGFR mutáció egyik fajtája viszonylag ritka, csupán 4% ban igazolt. Ez a mutáció típus viszont a preklinikai modellekben és a klinikai vizsgálatokban egyaránt a gyógyszerérzékenység hiányát mutatja. A gefitinib vagy erlotinib iránti szerzett rezisztenciák több mint 50%-át a T790 mutáció okozza, (ennek során a metioin threoninra cserélődik).

2, Suboptimalis gyógyszer hatás. Ebben az esetben elmarad a tumor ellenes hatás. Ezekben a betegeknél az alkalmazott gyógyszer alacsony plazma koncentrációját mérték.

3, Elégtelen apoptózis indukció.

4, Egyéb potenciális mechanizmusok: A sejt egyéb intrinsic faktorai befolyásolják a TK gátlók iránti érzékenységet. Az NSCLC-s betegek kb. 50% -a, különösen az adenokarcinómák, egyéb szomatikus gén eltérést is tartalmaznak, amelyek más fontos jelátviteli utaknak is alkotó részei: ALK, ROS1, RET, HER2, KRAS, NRAS, PIK3CA, AKT1,

BRAF és MEK1. Ezek között, a PIK3CA mutáció mutatható ki mint szerzett mutáció azon betegenél, akiknél a gyógyszer rezisztencia kialakult (42). Hepatocyta növekedési faktor (HGF) - ami a MET receptor tyrosine kináz ligandja-29 %-ban expresszálódott az elsődlegesen gyógyszer érzékeny EGFR mutáns tumorokban (43).

C.3.2.2. Másodlagos Rezisztencia

1, Second –site EGFR mutáció. Ez a leggyakoribb az EGFR TK gátló iránt kialakult szerzett rezisztencia mechanizmus a tüdőrákban, a betegek több mint 50%-nál. Több mint 90%-a T790 -es “gatekeeper” mutáció.

2, Szuboptimális gyógyszer expozíció az agyban. Az EGFR TK-gátló kezelt EGFR mutációt hordozó tüdődaganatos betegek kb. 33%-nál agyi metasztázis jelenik meg. Ekkor a mért gyógyszer koncentráció az agyban csupán 1-5%.

3, Egyéb aberrans molekulák által történő EGFR jelátviteli út aktiválódása. A MET overexpressziója aktiválja a PIK3/AKT jelátviteli utat, interakcióban az ERBB3-al.

4, Szöveti átalakulás. A rebiopszia során talált sejtek nem viselik tovább az adenokarcinóma jellegzetességeit, a sejtek leginkább kissejtes karcinóma karakterét mutatják.

Elsődleges rezisztencia:	Másodlagos rezisztencia:
1, De novo rezisztens EGFR mutáció	1, Second-site EGFR mutáció
2, Szuboptimális gyógyszer bevitel	2, Szuboptimális gyógyszer szint az agyban
3, Elégtelen apoptózis indukció	3, Egyéb aberrans molekulák által történő EGFR jelátviteli út aktiválódása.
4, Egyéb potenciális más lehetőség	4, Szöveti transzformáció

3.Táblázat. EGFR mutáció és a gyógyszer rezisztencia

C.3.3. Terápiás lehetőségek a rezisztencia kialakulása után:

1, Másod és harmad generációs EGFR TK gátlók: A második generációs EGFR TK gátlók közé tartozik: canertinib, neratinib, afatinib és dacomitinib. A harmadik generációs kutatás alatt álló EGFR gátlók: WZ4002 and CO1686.

2, Gyógyszer kombinációk. Az erlotinib és a cetuximab kombinációja nem mutatott terápiás hatékonyságot a szerzett EGFR TK gátlók elleni szerzett rezisztencia legyőzésében(44).

3, Kezelés a progresszió túl. Azon betegek akiknél az EGFR TK gátló kezelésnél szerzett rezisztencia alakult ki “drug holiday” után ismét terápiás válasz alakulhat ki. A rezisztens tumor feltehetően az érzékeny és rezisztens sejtek keverékét tartalmazza. Ez a feltevés sugallja, hogy ezek alapján van terápiás eredmény a terápia folytatásával az EGFR TK gátlókkal szembeni szerzett rezisztencia esetén is.

4, Új kombinációk. A legreménykeltőbb stratégia az alacsony dózisu folyamatos EGFR TK gátló alkalmazása kombinációban magas dózisu megszakitott adagolással. A cél megvédeni az EGFR TK gátló érzékeny sejteket és késleltetni a rezisztens klónok megjelenését (45).

C.4. A csontmetasztázisok és a mutációk összefüggései

A csontmetasztázis jelenléte a leggyakoribb távoli metasztázis a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) esetében. Az előrehaladott betegség lefolyása során 30-40% -ban kifejlődik. Azon túl, hogy számos életminőséget csökkentő hatása van - csontfájdalom, patológiás fraktura, gerincvelő és ideggyök kompressziós fájdalom - az életet veszélyeztető hiperkalcémia is kialakulhat. Korábban a csontmetasztázis kezelésével NSCLC esetében kevésbé foglalkoztak a nagyon rövid életkilátás miatt (6 hónap) (46). A terápiás lehetőségek változásával, a platina alapú kemoterápia, majd az EGFR TK gátló kezelések bevezetésével jelentősen megnőtt a túlélési idő. A csontmetasztázis igazolása több módon történhet, hagyományos rtg, csont izotóppal, CT, MR, PET/CT vizsgálattal, és biopsiával. A csontmetasztázis és a csonttörési kockázat (SRE) előfordulásának gyakorisága miatt Jong –Mu és munkatársai keresni kezdték, hogy van-e prediktív rizikó

faktora a SRE előfordulásának (47). 1166 beteg adatait dolgozták fel, ebből 273 betegnek (23,4%) volt csontmetasztázisa. Az átlagos követési idő 11,1 hónap volt. Anyagukban 242 betegnél csontmetasztázis már a diagnózis felállításakor igazolódott (88,6%). A 273 csontmetasztázisos betegből 171-nél észleltek legalább egy SRE-t. A feldolgozás során figyelembe vették a nemet, az életkort, a BMI-t, a dohányzási szokást, a performance státuszt, a szövettant és az előzetes EGFR TK- gátló kezelést. Az analízis során az találták, hogy a férfiaknál, dohányosoknál, többségében nem adenokarcinómánál és EGFR TK-gátló kezelés nélkül nagyobb arányban jelentkezett a csontmetasztázis és SRE. EGFR mutáció nélkül és így EGFR TK-gátló kezelés nélkül, szignifikánsan magasabb a SRE előfordulása, ($P=0,02$) így prediktív faktornak tekinthető. A betegek kezelésében citotoxikus kemoterápiát és az EGFR mutációt hordozóknál EGFR TK- gátló kezelést alkalmaztak. Az SRE incidenciája 4,4 % per ciklus volt az EGFR TK-gátló kezelésben részesülőknél és 7,3% per ciklus a citotoxikus kemoterápiát kapóknál ($P=0,004$). A túléléssel megerősített feldolgozás szerint a klinikai paraméterek közül a dohányzás, a nem adenokarcinóma szövettan, a rossz performance status ($ECOG \geq 2$) és az EGFR-TK-gátló kezelés elmaradása független rizikó faktorok az SRE kifejlődésében (47).

Az EGFR és a csontmetasztázis kialakulásának mechanizmusában egy nem várt jelenséget figyeltek meg a klinikai vizsgálatokban. 12 emlő tumoros betegnél, akiknél csontmetasztázis alakult ki, a vizsgálat során gefitinibet kaptak, olyan jelentős mértékben csökkent a fájdalmuk, hogy csökkenthető vagy elhagyható volt a major analgetikum. A citosztatikus kezelésben részesült előrehaladott tüdő daganatos betegeknél magasabb arányban alakult ki SRE mint az EGFR TK- gátlókat szedőknél, feltehetően azért mivel a citotoxikus kemoterápia csonttömeg veszteséget okoz. Az ázsiai populációban hosszabb median túlélést találtak csontmetasztázis esetén is, mint az USA populációban, ami feltehetően azzal magyarázható, hogy az ázsiai betegek 70%-a EGFR TK- gátlókkal volt kezelve és így megnövelve az NSCLC-s betegek túlélését (48, 49, 50). Új megfigyelés, hogy az oszteoblasztos metasztázis az EGFR mutáns betegek csoportjában alakul ki. Ez a megállapítás tette szükségessé az oszteoblasztos és az oszteoklasztok metasztázisok megjelenésének külön vizsgálatát. Korábban az oszteoblasztos metasztázist a tüdődaganatokban ritkán észlelték, azonban mostanában egyre gyakrabban, leginkább az adenokarcinómas betegeknél.

C. 4.1. Az EGFR TK gátlók és a csontremodeling elméleti összefüggései

Az EGFR TK gátló kezelés csontmetasztázisra történő hatása EGFR mutáns és vad típus esetében egyaránt működik. Több elmélet létezik:

a: Direkt tumor növekedés gátlás - különösen az EGFR mutáns esetekben apoptózis indukcióval.

b: A mezenhímális őssejtek, a sejtek által szabályozottan pro- oszteogén faktort termelnek.

c: A gefitinib megindítja az oszteoblasztok differenciálódását a mezenhímális őssejtekből, gátolja a human csontvelői sejtekben az oszteoklasztok differenciálódását, így az EGFR TK gátló kezelés elősegíti az oszteoblaszt képzést .

d: Csökkenti a pro-angiogén faktor szekréciónak a tumorban és a mezenhímális őssejtben egyaránt. Az oszteoblasztos metasztázis jelenléte illetve az előzetes oszteolitikus metasztázisból oszteoblasztossá történő átalakulás fontos prediktív faktora az EGFR TK-gátló kezelésnek (51) .

C.5. A VEGF jelátvitel gátlók:

Vascularis Endothelialis Növekedési Faktor (VEGF) szabályozza a vascularis permeabilitást, és kulcs szereplője az angiogenezisnek, mint az endothelialis túlélő faktor. Az endothelialis sejt proliferáció, migráció, túlélés és sejt proliferáció a VEGFR-1, VEGFR-2, által közvetített. A PDGF útvonal szintén fontos az angiogenesis indításához. Emelkedett szintű VEGF és PDGF összefügg a tumor progresszióval és csökkenti az NSCLC-s betegek életkilátását (52).

C.5.1. Bevacizumab (Avastin® Roche)

A bevacizumab VEGF gátló monoklonális antitest (mAb) és számos tumor esetében jelentős klinikai hatással bír, így az NSCLC esetében is. Míg a bevacizumab-

monoterápiában kevésbé hatékony, klinikai eredményt figyeltek meg az ECOG 4599 vizsgálatában (paclitaxel/carboplatin plusz bevacizumab versus kemoterápia monoterápiában). Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján törzskönyvezték az USA-ban és Európában egyaránt az előrehaladott nem elszarusodó tüdőrákok esetében (53). Az Avastin indikálható elsővonalas kezelésként nem rezekálható, lokálisan előrehaladott, rekurrens vagy metasztatikus, nem elszarusodó nem kissejtes tüdőrák kezelésére carboplatinnal és paclitaxellel kombinálva (54). Azonban, számos bizonyíték azt sugallja, hogy biztonságossági szempontból különös figyelmet kell fordítani a az antikoaguláns terápiaiban részesülőkre, és azokra akiknek agyi metasztázisuk van. Azok, akik bevacizumabot betegbiztonság szempontjából nem kaphatnak, a terápiát platina alapú kettős kombinációval kell folytatni. Az AVF0757g vizsgálatban, a halálos tüdővérzés 31%-os volt azoknál akiknél a szövettan elszarusodó laphám daganat volt, és 4% azoknál, akiknél nem laphám eredet volt. Feltehetően a laphám szövettan az egyik lehetséges rizikó faktor a tüdővérzés kialakulására (55).

C.5.2. Axitinib (Inlyta[®], Pfizer)

Az axitinib szájon át szedhető szelektív, VEGFRs 1-3 gátló, mely különösen hatékony VEGFR-2 gátló. A Fázis II vizsgálatban, előrehaladott NSCLC-s betegekben, az axitinib monoterápiában is kifejezetten hatékony, és jól tolerálható. A további vizsgálatok monoterápiában és kombinációban folyamatban vannak (56).

C.5.3. Aflibercept (Zaltrap[®], Sanofi-Aventis)

Az aflibercept a VEGFR-1 és VEGFR-2 receptorok extracellularis domainjainak fehérje tartalmú része, amihez a VEGF kötődik. Az aflibercept megakadályozza a VEGF és receptor kötődést, és így daganat gátló hatással bír, meggátolja az angiogenezist és a metasztázis képzést is (57). A kombinációs vizsgálatok folyamatban vannak.

C.6. Multikináz Gátlók (MTKIs)

- **Cediranib** (Recentin[®], AZD2171, AstraZeneca)
- **Vandetanib** (Zactima[®] ZD6474, AstraZeneca)
- **Sunitinib** (Sutent[®], Pfizer)
- **Sorafenib** (Nexavar[®], Bayer)
- **Motesanib** (AMG706, Amgen)
- **Ramucirumab** (IMC-1121B, Lilly)
- **Nintedanib** (Vargatef[®], BIBF 1120, Boehringer Ingelheim)
- **Pazopanib** (Votrient[®], GW786034; GlaxoSmithKline)
- **Linifanib** (ABT-869, Abbott)

C.7. Egyéb jelátviteli gátlók

C.7.1. EML-4 ALK génátrendeződés: A tüdő daganat “Driver mutációja”

C.7.2. MET Amplifikáció:

- **Onartuzumab[®]** (MetMab, Roche)

C.7.3. ROS1 génátrendeződés:

C.7.4. RET génátrendeződés:

C.8. Aktivált ALK tyrozin kináz és C-MET és ROS1 target.

C.8.1. Crizotinib (Xalkori[®], PF 02341066, Pfizer)

C.8.2. LDK378 (Novartis)

C.8.3. Tivantinib[®] (ARQ 197, Daiichi Sankyo)

C.8.4. Cabozantinib (Cometriq, XL184, BMS 907351)

C.9. VEGFR + EGFR kombinált gátlás

C.10. VEGFR + PDGFR + EGFR kombinált gátlás

C.11. Az immunrendszer Immunmodulátorai

C.11.1 Anti PD-L1

C.12. Egyéb mutációk:

C.12.1. PIK3CA

C.12.2. AKT mutation

C.12.3. BRAF mutation

C.12.4. MAP2K1 mutation

C.13. mTOR (mammalian target of rapamycin) gátlók:

- **Rapamun**® (Rapamycin, Sirolimus, Pfizer)

- **Afinitor**® (RAD001, Everolimus, Novartis)

Onkogén Targetek	Százalék (%)	Lehetséges Gátlók
EGFR	5-15	<u>1. generáció:</u> erlotinib gefitinib cetuximab <u>2. generáció:</u> afatinib dacomitinib neratinib pelitinib canertinib <u>3. generáció:</u> CO-1686 WZ4002
VEGFR		bevacizumab axitinib aflibercept
Multikináz Gátlók (MTKIs) VEGFR, PDGFR, RET, c-KIT	1.2-1.9	cediranib vandetanib sunitinib sorafenib motesanib ramucirumab nintedanib pazopanib linifanib
ALK, c-MET, ROS1	2.6-7	crizotinib LDK378 tivantinib cabozantinib onartuzumab
<u>Egyéb mutációk:</u> PIK3CA BRAF MAPK2K1	<5 <5 <5	GDC-0941 vemurafenib
mTOR		rapamun afinitor

4. Táblázat. Az onkogén célpontok és lehetséges gátlószerei.

D.BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A feldolgozás során 2008.01.01. és 2010.12.31 között összesen 224 tüdő adenokarcinómás beteg adatait dolgoztuk fel a retrospektív analízis során. A betegek megoszlása: 113 beteget a Pécsi Tudomány Egyetem I.sz Belgyógyászati Klinika Tüdőosztályának betegeiből, és 111 beteget az Országos Onkológiai Intézetben ellátott tüdőtümoros betegekből választottuk ki. A homogén betegcsoport kialakításának érdekében a feldolgozásban az előrehaladott, IIIB/IV. stádiumú adenokarcinómás betegek adatait használtuk fel.

A 224 feldolgozott beteg túlélési adatainak zárása: 2013.05.31.

A túlélést Kaplan-Meier módszer alapján elemeztük. A statisztikai szignifikanciát az jelentette, ha a p érték nem haladta meg a 0,05 értéket ($p < 0,05$). A statisztikai analízis az SPSS módszerrel történt (IBM, Versio 20.0).

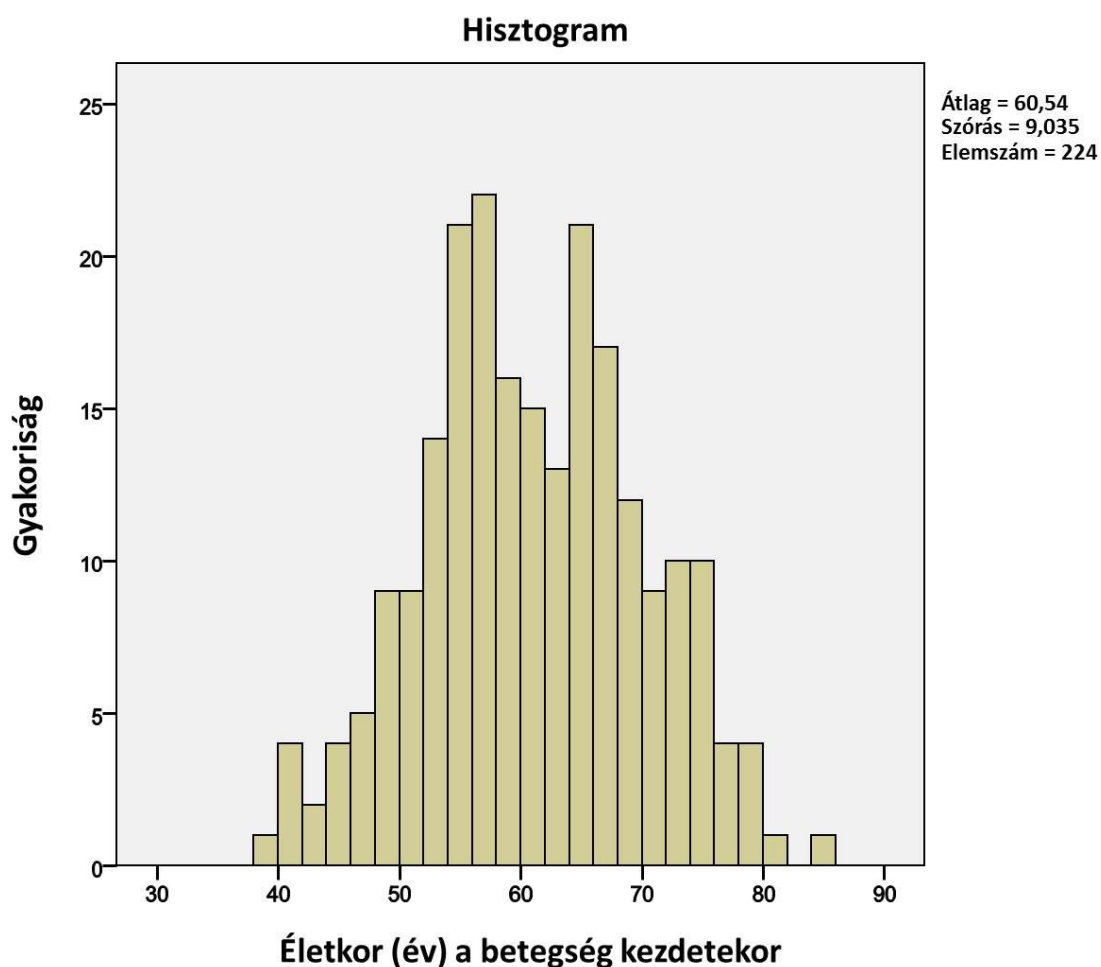
D.1. A feldolgozás során kigyűjtött klinikai paraméterek:

- Életkor
- Nem
- Dohányzás
- Diagnózis ideje
- Mintavétel módja (Citológia, szövettan)
- EGFR status
- KRAS status
- Stádium(IIIB/IV)
- Metasztázisok száma, kimutatása
- Csontmetasztázis kezelése: Bisphosphonat, irradiáció, BSC
- Kezelések (első, másod, harmadvonal)
- Társbetegségek
- Túlélés

D.1.1. Demografiai adatok

A feldolgozott 224 betegből a nemek szerinti megoszlás a következő:

108 (48%) nő és 116 (52%) férfi volt.



2. ábra: A feldolgozásban résztvevő betegek életkori megoszlása

A betegek átlag életkora: 60,54 év volt (39-85)

Ezek az adatok is alátámasztják, hogy a tüdődaganat esetében a korábbi jelentős férfi dominancia csökken és emelkedik a nők megbetegedési aránya, és ez a változás

különösen az adenokarcinóma és fiatalabb kor esetében figyelhető meg. A változás hátterében a nők körében elterjedt "light" cigaretták kóroki szerepe is feltételezhető.

D.1.2. Mintavétel

A diagnózis felállításához 83 esetben (37%) citológia és 141 esetben (62%) szövettani mintavétel segített.

Ebben az esetben a szövettani feldolgozás aránya magasabb mint a tüdődaganatok kivizsgálása során tapasztalt arány, ahol a citológiai mintavétel dominál, de a feldolgozásban az adenokarcinóma szerepel homogén betegcsoportként. Ebben az esetben a mutációs status meghatározása leginkább szövettani mintavételből valószínűsíthető meg. A terápiás paradigma váltásnak megfelelően a diagnosztikusmintavétel során a szakmai ajánlásnak megfelelően törekedni kell a szövettani mintavételre (lehetőség szerint 1-4 helyről). Ettől csak akkor lehet eltekinteni, ha a kivitelezés a beteget súlyosan veszélyeztető állapotba sodorná (pl. vérzés).

Mintavétel N=224	Férfi:116	Nő:108
Citológia N= 83(37%)	49	34
Szövettan N= 141(62%)	76	65

5. Táblázat. A diagnosztikus mintavétel megoszlása nemek szerinti bontásban

D.1.3 Dohányzási szokás

A 224 betegből 156 (70%) beteg dohányzott. A feldolgozásban résztvevő 116 férfiből a többség 87(75%) dohányos volt, míg 29 férfi (25%) nem dohányzott. A feldolgozásban résztvevő 108 nő esetében 69 (64%) dohányzott és 39 (36%) nem volt dohányos.

Ezek az adatok korrelálnak a dohányzás és a tüdőrák nagyon szoros összefüggésével. Ismert irodalmi adat, hogy a dohányzás nem csupán a krónikus légzőszervi megbetegedések, de a tüdőrák valamennyi típusának kialakításában az elsődleges rizikó tényező. A molekuláris patológia eredményeinek ismerete óta beigazolódott, hogy a dohányzás a karcinogenezisben fontos és korán kialakuló KRAS mutáció kialakításában teljesen eltérő módon aktiválódik (az irodalmi feldolgozásban részleteztük).

Az adatok azt is jól tükrözik, hogy a nők körében a dohányzási arány jelentősen emelkedik, ami az úgy nevezett "light" cigaretták elterjedésével is magyarázható. Az ebben található aromás anyagok különösen az adenokarcinóma kialakulását segítik elő. A KSH és a Korányi Bulletin adatai szerint is a korábbi 1:8 arányú férfidominancia, 1:6 arányban változik a dohányzási szokások tekintetében (2) .

D.1.4. Mutációs arányok

EGFR (19,21)	%	KRAS	%
Készült: 117/224	52%	Készült: 187/224	84%
Nem készült: 107	48%	Nem készült: 37	16%
Mutans: 56/117	48%	Mutans: 104/187	55%
Nő: 43/117	37%	Nő: 38/187	20%
Férfi: 13/117	11%	Férfi: 27/187	14%
Vad: 61/117	52%	Vad: 83/187	44%
Nő: 35/117	30%	Nő: 64/187	34%
Férfi: 29/117	24%	Férfi: 58/187	31%

7. Táblázat. Az EGFR és KRAS mutáció megoszlása a feldolgozott betegek közül

A korábban részletezett irodalmi áttekintésben részleteztük az EGFR és KRAS mutációs státusz fontosságát és kezelést meghatározó szerepét. A hazai gyógyszerfinanszírozási szabály szűkíti a célzott terápiában alkalmazható gyógyszerek felhasználási lehetőségeit. Ezeket a szempontokat is figyelembe véve a speciális EGFR TK gátló kezelés feltétele a KRAS vad status volt, ezért ez a meghatározás kapott nagyobb prioritást. A feldolgozás idején az EGFR TK gátlók alkalmazása még csak a másod és harmadvonalban volt elérhető. Az EGFR 19 és 21 mutáció vizsgálata az összes 224 betegből 117 (52%) esetben készült, ebből 56 (25 %) esetben mutáció igazolódott, míg 61 (27%) esetben vad típus volt. A férfi, női arányt a 7. táblázat tartalmazza. Tekintettel arra, hogy a hazai gyakorlatban az EGFR TK gátló erlotinib másodvonalban történő alkalmazásának feltétele a KRAS mutáció hiánya (vad típus) dominálónan KRAS meghatározás történt a 224 betegből: 187 (84%) esetben. Mutáció volt igazolható 104 (55%) esetben, ami az EGFR –TK gátló kezelést kontraindikálta és 83 (44 %)-ban volt az EGFR TK gátló kezelést lehetővé tevő vad típus. A nemek szerinti megoszlást a 7. táblázat mutatja be.

D.1.5. Társbetegségek

A tüdődagánatos betegek kezelési lehetőségeit nem csupán a daganat kiterjedése és szövettani típusa határozza meg, de jelentős mértékben befolyásolja a betegek általános állapota, egyéb belgyógyászati betegségük is. A feldolgozásban ezért a hazai morbiditási adatokat figyelembe véve, a leggyakrabban előforduló ISZB, Diabetes mellitus, hipertónia, COPD előfordulását vettük figyelembe. 154 (69%) betegnél volt megjelölt társbetegség, 70 (31%) betegnél nem volt erre vonatkozó adat.

A hipertónia volt a leggyakrabban előforduló társbetegség, összesen 54 betegnél, férfiaknál és nőknél egyaránt, megelőzve a tüdőbetegek között gyakori COPD-t, ami 50 esetben fordult elő. A felmérésben az ISZB 34 (15%) állt a harmadik helyen és a diabetesz 16 beteggel a negyedik gyakorisággal volt megjelölve.

Társbetegségek (N= 224)	Férfi (116)	Nő (108)
ISZB 34(15%)	21 (19%)	13 (12%)
Diabetes 16 (7%)	8 (6%)	8 (7%)
Hypertonia 54 (24%)	26 (22%)	28 (26%)
COPD 50 (23%)	34 (30%)	16 (15%)
Nem ismert 70 (31%)	27 (23%)	43 (40%)

8.Táblázat. A terápiát befolyásoló társbetegségek megoszlása

D.2. Kezelési lehetőségek

D.2.1. Első választású kezelés

A citotoxikus kezelésben a feldolgozás idején a III/B-IV-s stádiumú betegségben alkalmazott kezeléseket vettük figyelembe: bevacizumab+paclitaxel (42), gemcitabin+ciszplatin (68), gemcitabin+carboplatin (26), paclitaxel+carboplatin (21), pemetrexed+ciszplatin (31), docetaxel+ ciszplatin (23), gemcitabin (13).

Első választású kezelés:

Első választás N=224	Férfi (116)	Nő (108)
Bevaciz+paclitaxel 42(19%)	20	22
Gemcitabin+ CDDP 68(30%)	42	26
Gemcitabin + CBP 26(12%)	13	13
Paclitaxel+ CBP 21(9%)	17	4
Pemetrexed+ CDDP 31(14%)	12	19
Docetaxel+CDDP 23(10%)	6	17
Gemcitabin 13(5%)	6	7

9. Táblázat. Az első választású kemoterápiás protokollok megoszlása

Első választású kezelést valamennyi III/B-IV stadiumú, összesen 224 beteg kapott, 116 férfi és 108 nő. Ez az adat arra utal, hogy valamennyi beteg állapota a társbetegségeket, szervfunkciókat is figyelembe véve ECOG: 0-2 között mozgott, ami a citotoxikus kemoterápiás kezelések megkezdését lehetővé tette .

D.2.2.Második választású kezelés

A második választású kezelésben 85 beteg (38%) részesült: 36 férfi és 49 nő.

Ebből az adatból is jól látható, hogy a második választású kezelésre a betegek kevesebb mint 40%-a jut. Ennek oka részben a daganatos kiterjedés mértéke, elhalálozás, részben a betegek általános állapotának leromlása, és nem elhanyagolható módon a romló életminőség miatt a betegek további kezelést elutasító magatartása.

Második választású kezelés:

Második választás: 85 Összbetegből: 38%	Férfi(36)	Nő(49)
Pemetrexed 32(14%)	18	14
Erlotinib 38(17%)	15	23
Docetaxel 10 (4%)	2	8
Paclitaxel+ CBP 3 (1%)	1	2
Gem + CDDP 2 (0,8%)	0	2
Nem készült 139(62%)		

10. Tábázat. A második vonalban alkalmazott terápiák megoszlása

Tekintettel arra, hogy a feldolgozáskor a hatályban lévő törzskönyvezési és OEP támogatási szerződések alapján rendelkezésre álló gyógyszer felírási szabályokat vettük figyelembe, a KRAS vad típusú betegenél erlotinib kezelést alkalmaztunk 38 betegnél (17%). Ezt követte a multitarget antifolát, pemetrexed (32) alkalmazása. Docetaxel monoterápiában 10 beteg és paclitaxel+ carboplatin kezelésben 3 beteg részesült.

D.2.3. Harmadik választású kezelés

A harmadik választású terápiára csupán a betegek 18%-a került. Itt szintén a betegség progressziója, elhalálozás, a betegek általános állapotának leromlása és a kezelés folytatásának elutasítása szerepelhet. A 41 betegből nagyobb többség nő volt (23) és 18 férfi. Ebben a betegcsoportban 19 beteg részesült erlotinib kezelésben, 14 betegnél pemetrexed és 8 betegnél docetaxel kezelés volt a választott gyógyszer.

Harmadik választású kezelés:

Harmadik választású kezelés Össz betegből: 41 (18%)	Férfi (18)	Nő (23)
Erlotinib 19 (8%)	8	11
Pemetrexed 14 (6%)	8	6
Docetaxel 8 (4%)	2	6
Nem történt : 183 (82%)		

11. Táblázat. A harmadik vonalban alkalmazott terápiás lehetőségek megoszlása nemi bontásban.

D.3. Metasztázisok megjelenése

Tankönyvi adat, hogy a daganatos megbetegedéseknél a primer tumor 30%-ban míg a metastázisok 70 %-ban felelősek a daganatos halálozásért. A tüdődaganatok esetében jól ismert, hogy már a feldolgozás pillanatában csaknem 60%-ban távoli metastázis igazolható. A feldolgozott beteganyagban a 224 betegből 174 esetben (78%) igazolódott a távoli metastázis. Legnagyobb arányban 72 betegnél (42%) legalább egy csontmetasztázis volt, 42 betegnél(24%) agyi metastázis, 28 esetben (16%) májmetasztázis igazolódott. Az agyi és csontmetasztázis együttes előfordulása 32 betegnél volt megfigyelhető. Az agyi metastázisok megjelenése a komplex terápia ellenére gyorsan elhalálozáshoz vezet. A csontmetasztázisok a kimutatás után ugyan lassabban progrediálnak, de megjelenésük jelentősen rontja a betegek életminőségét, elsősorban a fokozódó és egyre nehezebben uralható fájdalom miatt.

D.3.1. Csontmetasztázisok megjelenése az EGFR status szerint

A csontmetasztázisok kimutatására több lehetőség van. A feldolgozott beteganyagban alkalmazott vizsgálatok: Csontizotóp vizsgálat: 75% Computer Tomograph (CT) : 23%

Rtg: 2%,

A feldolgozott 224 betegnél 174 esetben igazolódott távoli metastázis. 42%-al a csontmetasztázis a leggyakoribb, ezt követi az agyi metastázis előfordulása 24%-al. Az agyi és csontmetasztázis együttes előfordulása 18-% ban észlelhető. Máj metastázis csupán 16% ban volt kimutatható. A metastázisok lokalizáció szerinti megoszlását a 12. táblázat mutatja be.

Metasztázisok megjelenése a 224 betegnél: N= 174/224 (78%)

Metasztázis helye	N=174	Százalék(%)
Máj	28/174	16
Csont	72/174	42
Agy	42/174	24
Csont+ Agy	32/174	18

12. Táblázat. A metastázisok lokalizáció szerinti megoszlása a 224 betegnél

A csontmetasztázisok léte, főként a fájdalom és a csonttörések veszélye miatt az életminőséget jelentősen befolyásolja. A kezelésben komplex terápia alkalmazható a beteg klinikai tünetei szerint. Legnagyobb arányban a csontremodelinget befolyásoló bisphosfonat kezelést alkalmaztuk, 36%-ban. A fájdalom csillapító hatással is bíró palliatív irradiációt 12%-ban, kombinációjukat 20 %-ban, és a csupán betegek panaszait enyhítő tüneti terápiát (BSC) alkalmaztunk 32%-ban. A csontmetasztázisok megoszlását a 13. ábra mutatja be.

A csontmetasztázisok kimutatása

Csontmetasztázis kimutatása	Százalék(%)
Izotóp	75
CT	23
RTG	2

13. Táblázat. A csontmetasztázisok kimutatásának %-os megoszlása

Tekintettel arra, hogy az EGFR mutációs státus már számos prospektív klinikai vizsgálat szerint bizonyítottan prognosztikus és prediktív faktor is az adenokarcinómák esetében, összefüggést kerestünk a csontmetasztázisok megjelenése és az EGFR mutációs státus között. A csontmetasztázissal rendelkező 72 betegnél szinte kiegyensúlyozott arányban 38 betegnél mutáció igazolódott, 34 esetben nem volt mutáció. A csontmetasztázissal nem rendelkező 152 betegnél hasonló arány volt, 78 beteg volt mutációt hordozó és 74 vad típus.

I.Megállapítás: Ezek alapján megállapítható, hogy nincs szignifikáns eltérés a csontmetasztázis megjelenése és az EGFR mutációs status között ($p=0,59$).

Csontmetasztázisok megjelenése EGFR status szerint

EGFR	Csontmetasztázis: IGEN	Csontmetasztázis: NEM
	72/224 (32%)	152/224 (68%)
mutans	38 (52%)	78 (51%)
vad	34 (48%)	74 (49%)

14. Táblázat. A csontmetasztázisok megoszlása az EGFR mutáció szerint

D.3.2. Csont és agyi metastázisok megjelenése KRAS status szerint

A tüdődaganatok kialakulása többlépcsős folyamat, amikor a normál tüdőszövet számos genetikai és epigenetikai abnormalitást akkumulál, ami a sejtek malignus átalakulásához vezet. Az egyik legfőbb jelátviteli út a dohányzással összefüggő KRAS mutáció kialakulása, a másik fontos jelátviteli út a túlnyomórészt nemdohányzók körében kialakult EGFR mutáció aktiválódása. A KRAS mutáció tehát dohányosoknál nagyobb arányban fordul elő, és itt szinte kizárható az EGFR TK gátló gyógyszerekre való érzékenység. Ezek alapján elemeztük a KRAS mutáció status és a csontmetasztázisok megjelenését is. A feldolgozott beteg anyagban a 72 csontmetasztázisos betegből 44 esetben (62%) mutáció volt igazolható és 28 esetben (38%) nem volt igazolható mutáció. A csontmetasztázissal nem rendelkező betegek nagyobb részében 85 betegnél (56%) nem volt KRAS mutáció igazolható.

Csont és agyi metasztázisok megjelenése a KRAS status szerint a feldolgozott 224 betegből

KRAS	Csont+ agy metasztázis N=224	Csont+agy metasztázis N=224
	IGEN :32 (14%)	NEM:189 (84%)
mutans	19 (60%)	98(52%)
vad	13(40%)	91(48%)

15. Táblázat. Az agyi és csontmetasztázisok megoszlása a KRAS mutáció szerint.

32 betegnél a csontmetasztázisok és az agyi metasztázisok együttes előfordulását észleltük. Az együttes metasztázis előfordulását 60%-ban, 19 betegnél észlelték akik a KRAS mutációt hordozták, szemben a vad típus 40 %-val. A duplex metasztázis előfordulása jelentősen csökkenti a betegek életminőségét és életkilátásait. Részletesen kifejtve látható a 15. táblázatban.

II.Megállapítás: *A feldolgozás eredménye szerint a csontmetasztázis dominálón, 60%-ban a KRAS mutáns, dohányos betegeknél igazolódott, akiknél a a hatályos OEP szabályok alapján EGFR TK-gátló célzott terápia nem is adható.*

A nemdohányzók körében alacsonyabb volt a csontmetasztázis előfordulása (40%), és döntően, 56%-ban, a KRAS mutációval nem rendelkező, vad típusú betegeknél volt ez az alacsonyabb arány. Ez látható a 16. táblázatban. A gyógyszerfinanszírozási szabályoknak megfelelően ezek a betegek részesülhettek EGFR TK gátló kezelésben. Az irodalmi adatok szerint ebben az esetben a célzott biológiai terápia, EGFR TK gátló kezelés a csontremodelingre is hatással bír, az oszteoklasztos metastázisok oszteoblasztossá alakulásában, valamint fájdalom csillapító hatása is jelentős.

Csontmetasztázisok jelenléte, a nemdohányzók és a KRAS státus szerint a feldolgozott 224 betegből

KRAS	Nemdohányzók	Csontmetasztázis VAN
N = 187/224 (83%)	N = 68/224 (30%)	N = 32 (14%)
Mutans :83/187 (44%)	7/68 (10%)	19 (60%)
Vad: 104/187 (56%)	61/68 (90%)	13 (40%)

16. Táblázat. A KRAS státusz, dohányzás és a csontmetasztázisok összefüggései

D.4. Túlélési adatok

A 2008. január 1 és 2010. december 31 közötti 3 éves feldolgozás eredményei a következők. (A túlélési adatok követésének zárása 2013. május 31.) A 224 összes betegből mindössze 42 beteg (18%) élt, a betegek nagyobb része 182 beteg (82%) meghalt.

A feldolgozás pillanatában 42 élő beteg közül 24 nő és 18 férfi volt.

A 182 elhunyt között nagyobb százalékban voltak férfiak 98 beteg (54%) és 84 nőbeteg (46%) volt.

A kezelést meghatározó KRAS mutációs arány szerint az elhunytak 60 %-a mutációval rendelkezett, tehát EGFR TK gátló kezelésben nem részesülhetett. Az elhunytak 40%-a KRAS vad típusú volt. A 42 túlélő közül 31 beteg volt mutáció hordozó és 71 (58%) vad típus.

Túlélési adatok:

Összbeteg: N=224	Férfi : N=116	Nő:N= 108
Él 42 (18%)	18(43%)	24(57%)
Meghalt 182 (82%)	98 (54%)	84(46%)

KRAS :N=187	Meghaltak száma:N=182	Élők száma: N=42
Mutans: N=65	34 (53%)	31 (47%)
Vad: N=122	51 (42%)	71 (58%)

17. Táblázat. A túlélési adatok az összes feldolgozott betegben és a KRAS mutáció megoszlása szerint.

	Összbeteg: N=224	Erlotinib : N=57	Kemoterápia: N= 167
Él:	42 (18%)	36(63%)	6(3%)
Meghalt :	182 (82%)	21 (36%)	161(96%)

18. Táblázat. Az erlotinibet és kemoterápiát kapott betegek túlélési adatai

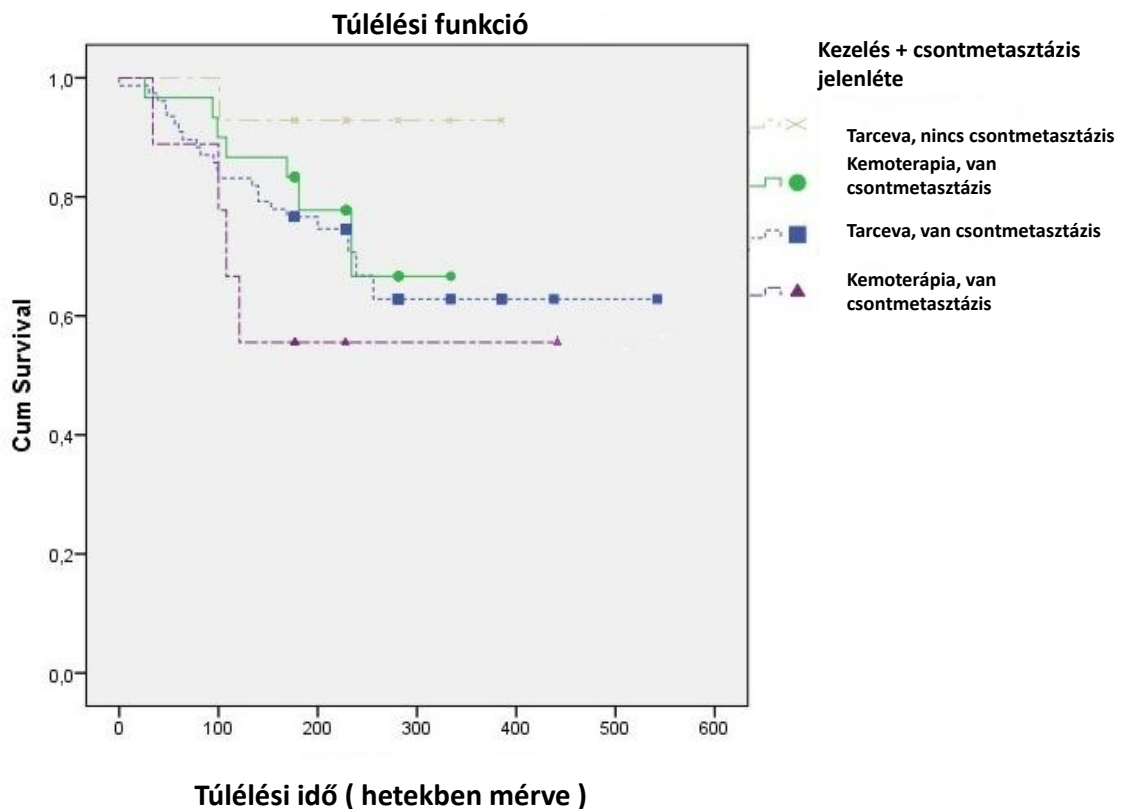
A feldolgozásban a gyógyszerfinanszírozási rendelkezéseknek megfelelően erlotinib kezelést csak másod-és harmadvonalban alkalmazhattunk, a KRAS vad típusú betegeknél. Ezek az adatok már kiszűrik azokat a dohányzó betegeket akiknél a KRAS mutáció gyakoribb előfordulása miatt az EGFR TK gátló kezelés iránti érzékenység nem volt valószínűsíthető. Ezek a betegek első választású kezelésként kemoterápiát is kaptak, tehát a két kezelésben átfedés jelentkezik. Kemoterápiában részesült 167 beteg , akik mutációs státuszuk miatt nem részesültek EGFR TK gátló kezelésben. Ezen kritériumok mellett is jól látható az EGFR TK gátló kezelés hosszabb túlélést eredményező hatása. Ebben biztosan szerepet játszik, hogy csak azoknak a betegeknak volt alkalmazható, akik a másod- és harmadvonalú kezelés megkezdésekor ECOG 0-2 általános állapotban részesültek.

III.Megállapítás: *Az EGFR TK-gátló kezelésben részesülő, nem dohányos, KRAS mutációt nem hordozó betegek túlélése hosszabb, de ezt az eredményt a finanszírozási szabályokhoz kötött jobb általános állapot (ECOG 0-1) feltétele is befolyásolhatja.*

E. SAJÁT EREDMÉNYEK KIÉRTÉKELÉSE

A feldolgozott 224 betegből mutációs státusznak és a hatályos OEP rendelkezéseknek megfelelően 57 beteg részesült másod-és harmadvonalú kezelésként EGFR-TK gátló kezelésben.

- I. A feldolgozott klinikai beteganyagban végzett felmérés megerősítette, hogy dohányosok esetében jelentősen csökken az EGFR mutáció és sokkal gyakoribb a KRAS mutációk előfordulása. A hazai statisztikai adatokhoz hasonlóan jelen felmérésben is a betegek 70%-a dohányos volt.
- II. A betegség felfedése idején észlelt csontmetasztázis gyorsabb betegség progresszióra utal, az EGFR TK gátló célzott terápia és a komplex csontterápia elkezdése minél előbb javasolt. A retrospektív feldolgozásban csak a klinikumban hagyományosan is használt vizsgáló módszerek álltak rendelkezésünkre (rtg, csontizotóp, CT).
- III. Tanulmányoztuk a hagyományos citotoxikus kezelésben részesült betegek túlélését csontmetasztázisok jelenlétekor is. Az adatok azt a feltevést támasztják alá, hogy az EGFR TK gátló kezelés még csontmetasztázisok esetében is megnöveli a túlélést azon betegeknél, ahol célzottan alkalmazhatók. Ennek több oka is lehet. Részint a hazai szabályozásnak megfelelően a másodvonalú EGFR TK gátló kezelés csak a jó általános állapotú betegeknek (ECOG: 0-2) alkalmazható, és ezen betegek életkilátásai jobbak. A feldolgozás adatai is hosszabb túlélésről számolnak be. Másrészt, ez a hatás feltételezhetően nem csupán a jelátviteli szignál sejtmagban történő blokkolása miatt következik be, de az EGFR TK gátlók az oszteolitikus metasztázisokat oszteoblasztossá tudják alakítani, csökkentve a SRE kialakulásának kockázatát, ezáltal javítva az életminőséget. A tumor progressziót gátló hatása tehát több oldalról érvényesül. Az eredményeink alapján a csontmetasztázis az EGFR TK gátlók kezelés eredményességének nem önálló prediktív faktora, de a betegség lefolyására utaló önálló prognosztikus tényező.



3. Ábra. A kezelési módzatok (kemoterápia vagy EGFR-TK gátló kezelés), a csontmetasztázisok és a túlélés összefüggése.

A retrospektív feldolgozásban nem tudtunk különbséget tenni a csontmetasztázisok oszteoblasztos illetve oszteolitikus eredetére, mivel nem volt erre vonatkozó adat. Éppen ezért a túlélést befolyásoló oszteoblasztos átalakulás sem igazolható az EGFR TK-gátló kezelés alkalmazásakor. Ugyancsak nem tértünk ki a betegek életminőségét jelentősen befolyásoló fájdalom mértékére és a beteg fájdalom csillapító igényére. A feldolgozás ideje óta folyamatosan bővül az EGFR TK-gátló kezelések tárháza (afatinib, erlotinib, gefitinib). Már első vonalban is alkalmazásra kerültek, illetve befogadás előtt állnak. Ugyancsak bővült a csontmetasztázisok kezelési lehetősége is. A bisphosphonat kezelés a

hydroxy-apatit beépülésével csontstabilizáló hatású, parenteralis és per os beviteli módja egyaránt kivitelezhető. Új terápiás lehetőség lett egy RANK ligand gátló vegyület a denosumab (Xgeva[®], Amgen) bevezetése is, mely meggátolja az oszteoklasztok csontfelszínen történő megtapadását mintegy ligand csapdaként működve. Ennek tükrében számos eddig nem vizsgált összefüggés vizsgálata veti fel a lehetőségét.

F. KÖVETKEZTETÉSEK

1, Vizsgálandó, hogy az EGFR TK gátló kezelés nélkül az adenokarcinomás betegcsoportban mennyivel nagyobb az SRE előfordulása, mint a hagyományos citotoxikus kemoterápiáknál, mivel ez az irodalmi adatok szerint prediktív faktornak tekinthető.

2, További vizsgálatokat vet fel a csontmetasztázisok vizsgálata is, és az EGFR TK-gátlók fájdalom csillapító hatása is.

3, A dohányzás nem csupán a tüdőrák kialakulásában fontos kockázati tényező, de az SRE kialakulásában is független tényezőként tekinthető. Az oszteoblasztos metastázis az EGFR mutáns adenokarcinómában fordul elő gyakrabban, éppen ezért érdemes lenne felmérni az EGFR mutáns betegeknél az EGFR TK gátló kezelés és a denosumab kezelés együttes adásának hatását az SRE és a túlélés vonatkozásában egyaránt.

4, A feldolgozás adatainak kiértékelése szerint az EGFR, KRAS mutációs statusok a kezelési lehetőségeket jelentősen befolyásolják, de a csontmetasztázisok megjelenésére nincs prediktív hatásuk, a betegség prognózisát viszont meghatározzák, független prognosztikai tényezők. Az irodalmi adatok szerint viszont a metastázisok jellegének megváltozása figyelhető meg az adenokarcinóma csoportban (oszteoklasztosból oszteoblasztossá) és ez jobb túlélési eséllyel jár. A retrospektív tanulmányban erre irányuló vizsgálatokra és így az adatokra nem volt lehetőség, további vizsgálatok javasoltak.

A tüdődaganatok esetében hatalmas előrelépést és terápiás előnyt adott a daganat biológiai viselkedésének molekuláris szintű mélyebb megismerése. Az új szövettani klasszifikáción túl sorra válnak ismertté a "driver" mutációk. Egyre nagyobb nehézséget okoz ezeknek a mutációknak a korai igazolása, és a ritka 1-7% os előfordulás miatt a felismerés valamint a mutációt gátló molekulák egymásra találása.

A további kutatási irányok további terápiás reményt adhatnak a betegeknek, megvalósítva a személyre szabott kezelést.

G. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ALK	Anaplasticus Lymphoma Kinase
BSC	Best Supportive Care
CDDP	Cisplatin
CBP	Carboplatin
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
EGFR	Epidermalis Growth Factor Receptor
ISZB	Ischemias Szív Betegség
KRAS	Kristen-RAS
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
MET	Mesenchymal Epithelial Transition
m-TOR	mammalian Target Of Rapamicin
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PDGFR	Platelet Derived Growth Factor Receptor
PFS	Progression Free Survival
RR	Response Rate
SCLC	Small cell Lung Cancer
SRE	Skeletal Related Event
TK	Tyrosine Kinase
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

H. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet szeretnék mondani Dr. Kásler Miklós Professor Úrnak, hogy lehetővé tette a retrospektív tanulmány elkészítését, a feldolgozáshoz rendelkezésemre bocsájtotta az Intézet beteganyagát, valamint lehetővé tette hogy a betegellátást és a kutatási munkát összhangban végezhessem.

Köszönetet mondok Dr. Komoly Sámuel és Dr. Horváth Örs Péter Professor Uraknak, hogy lehetővé tették számomra a Doktori Iskola Programjához való csatlakozást.

Köszönetet mondok Dr. Szentirmay Zoltán Professor Úrnak és Dr. Tóth Erika Főorvos Nőnek a feldolgozáshoz szükséges patológiai leletek rendelkezésemre bocsájtásáért.

Köszönetet mondok Dr. Eckhardt Sándor Emeritus Professor Úrnak a folyamatos szakmai támogatásért.

Köszönettel tartozom Dr.Géczi Lajos Főorvos Úrnak az értekezés megírásában való folyamatos támogatásért.

Köszönetet mondok Dr. Balikó Zoltán Tanár Úrnak és Dr. Sárosi Veronika Főorvos Nőnek, hogy rendelkezésemre bocsájtották a Pécsi Tudományegyetem I.Belgyógyászati Klinika Tüdőosztályának beteganyagát a tudományos feldolgozás céljából.

Köszönetet mondok Dr. László Terézia Főorvos Nőnek, hogy a feldolgozás céljából rendelkezésemre bocsájtotta a Pécsi Tudományegyetem Tüdőbelosztályának patológiai leleteit.

Köszönettel tartozom közvetlen munkatársaimnak, a tudományos munka elkészítése során nyújtott türelmükért és támogatásért, a betegellátás folyamatosságának biztosításáért.

Köszönetet mondok Szeretteimnek és Barátaimnak, akik mindvégig mellettem álltak és bíztattak amikor elcsüggedtem.

Végül, de nem utolsó sorban köszönetet mondok Szüleimnek, akik példát mutattak és Fiamnak, Tamásnak végtelen szeretetükért és támogatásukért. *Soli Deo Glória!*

I. IRODALOMJEGYZÉK:

- 1, Jemal A: Cancer Statistic 2010.
- 2, Kovács G: Korányi Bulletin 2013.
- 3, Bittner N: A nem kissejtes tüdőrák- adenokarcinóma EGFR-gátló kezelése. Orvostovábbképző szemle. 2012.október. Különszám. 5-9.
- 4, Bittner N: Áttörések és új lehetőségek a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) felfedezésében és kezelésében. Magyar Orvos. 2013,11-12.19-24
- 5, Balikó Z. Sárosi V: A neoadjuvans kemoterápia szerepe a lokálisan előrehaladott III.stádiumú nem kissejtes tüdőrák esetében. Magyar Onkológia.2005, 49(2):161-168
- 6, Kovács G, Ostoros Gy, Szondy K: Tüdőrák a gyakorlatban és a mellhártya mezoteliomája. Medicina kiadó Rt, 2006
- 7, Travis WD. Brambilla E et al: International Association for the Study of Lung Cancer / American Thoracic Society / European Respiratory Society International multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thoracic Oncol.2011, 6:2244-2285.
- 8, Mino-Kenudson et al: A novel, high sensitive antibody allows for the routine detection of ALK – rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. Clin Cancer Res.2010, 16: 1561-1571.
- 9, Shiller JH: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med.2002, 2:92-98.
- 10, NSCLC Meta –Analysis Collaborative Group: Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomised controlled trials. J Clin Oncol. 2008, 28:4617-4625.
- 11, Azolli CG (2009): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol.2009, 36:6251-6266.
- 12, Ettinger DS: Non-small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw.2010, 7:740-801.

- 13, Bittner N, Ostoros G, Géczi L: New Treatment Options for Lung Adenocarcinoma-in View of Molecular Background. *Pathol. Oncol.Res.* 2014, 20:11-25
- 14, Luis Paz-Ares, PPARAMOUNT : Final overall survival (OS) result of the phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (plb) plus BSC immediatly following induction treatment with pem plus cisplatin (cis) for advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin. Oncol.* 2012, 30 (Suppl; abstr LBA7507).
- 15, Pennel NA: Combined inhibition of the VEGFR and EGFR signalling pathways in the treatment of NSCLC . *Oncologist.*2009, 14: 399-411.
- 16, Geoffrey R. Oxanard Adam Binder: New Targetable Oncogenes in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.*2013, 31:1097-1104.
- 17, Elizabeth M Gaughan: Genotype-driven therapies for non-small cell lung cancer: focus on EGFR, KRAS and ALK gene abnormalities. *Ther Adv Med Oncol.*2011, 3: 113–125.
- 18, Hynes N, Lane H: ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer.*2005, 5:341-354.
- 19, Gazdar AF: Acitvating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical responses to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene.*2009, 28:24-31.
- 20, Young Joo, Lee et al: Lung cancer in never smokers: Change of a mindset in the molecular era. *Lung Cancer.*2011, 72: 9-15.
- 21, Reinersman JM et al: Frequency of EGFR and KRAS mutations in lung adenocarcinoma in African Americans. *J Thorac Oncol.*2011, 6:28-31.
- 22, Patrick J. R, Thomas E. S: KRAS Mutation: Should We Test for it, and Does it Matter? *J Clin Oncol.*2012, 31:1112-1121.
- 23, Guan JL, et al: KRAS Mutation in Patients with Lung Cancer: A Predictor for Poor Prognosis but Not for EGFR-TKIs or Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 4:1381-11388.
- 24, Fukuoka M: Biomarker analyses from a phase III, randomised, open-label, first-line study of gefitinib (G) versus carboplatin/paclitaxel(C/P) in clinically selected patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Asia (IPASS) *J Clin Oncol.*2009, 27: (suppl 15).
- 25, Shepherd FA: Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Eng Med.* 2005, 353:123-132.

- 26, Capuzzo F: Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo –controlled phase III study. *Lancet Oncol.*2010, 6:521-529.
- 27, Zhou C, Y. L Wu: Efficacy results from the randomised phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin (CBDCA) plus gemcitabine (GEM) in Chinese advanced non small cell lung cancer (NSCLC) patients (PTS) with EGFR activating mutations. *Ann Oncol.* 2010, 21 (supp.8) LBA13.
- 28, Marina Chiara Garassino et al: TAILOR: A phase III trial comparing erlotinib with docetaxel as the second-line treatment of NSCLC patients with wild –type (wt) EGFR. *J Clin Oncol.* 2012, 30 (abstr LBA7501).
- 29, Rosell R, Carcereny E. et al: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.*2013, 3:239-246.
- 30, Edward S Kim, Vera Hirsh et al: Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST) a randomised phase III trial. *The Lancet* 2008, 372: 1809-1818.
- 31, Fukuoka M, Wu Y : Biomarker Analyses and Final Overall Survival results From a Phase III, randomised, Open –label, First-line Study of Gefitinib versus carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol.*2011, 29:2866-2874.
- 32, Mok TS: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Eng J Med.*2009, 361:947-957.
- 33, Inoue A, Minegishi M, M Maemondo: Final results of a phase II study of first- line gefitinib for elderly patients (PTS) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harbour epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations. NEJ 003 study. *Ann Oncol.* 2010,21.(Suppl 8) Abstract:3559
- 34, The Pirker R, Pereira JR: EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol.*2012, 1:33-42.
- 35, Niall Teblutt, Mikkel W: Targeting the ERBB family in cancer: couples therapy. *Nature Reviews, Cancer.*2013, 13: 663-673.
- 36, Miller VA : Phase IIB/III double-blind randomised trial of afatinib (BIBW 2992, an irreversible inhibitor of EGFR/HER1 and HER2) + best supportive care (BSC) versus

placebo+ BSC in patients with NSCLC failing 1-2 lines of chemotherapy and erlotinib or gefitinib (LUX-LUNG 1) Ann Oncol.2012, 21 (Suppl 8,LBA1).

37, Yang J. Chi: LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. J Clin Oncol. 2012, 30:18 (Suppl.LBA7500).

38, Pao W: Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with second mutation in the EGFR kinase domain. PLoS Med.2004, 2:2129-2139.

39, Janjigian YY, Smit EF, Horn L, et al. : Activity of afatinib/cetuximab in patients (pts) with EGFR mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) and acquired resistance (AR) to EGFR inhibitors. Annals of Oncology.2012, 23:(Suppl 9) abstr. 1227.

40, Sequist LV, Benjamin Besse: Neratinib, an irreversible Pan-ErB receptor tyrosine kinase Inhibitor: Result of Phase II Trial in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung cancer. J Clin Oncol.2010, 18:3076-3083.

41, Maemondo M, Inoue A: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Eng J Med.2010, 362:2380-2388.

42, Pao W, Hutchinson KE: Chipping away the lung cancer genome. Nat Med. 2012, 18:349. 351

43, Yano S, Yamada T: Hepatocyte growth factor expression in EGFR mutant lung cancer with intrinsic and acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors in Japanese cohort. J Thorac Oncol.2011, 6:2011-2017.

44, Oxnard GR, Arcila ME: New strategies on overcoming acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. Clin Cancer Res.2011, 17:5530-5537.

45, Kadoaki Ohashi, Y E Maruvka: Epidermal Growth Factor Receptor tyrosine Kinase Inhibitor –Resistant disease. J Clin Oncol.2013, 31:1070-1080.

46, Delea TE, McKiernan et al: Impact of skeletal complications on total medical care cost among patients with bone metastases of lung cancer. J Thorac Oncol.2006, 1:571-576.)

47, Jong-Mu S, Jin Seok A et al: Predictor of skeletal-related events in non-small-cell lung cancer patients with bone metastases. Lung Cancer 71.2011, 89-93)

- 48, Lu X Wang Q, Hu G, et al: ADAMST1 and MMP1 proteolytically engage EGF-like ligands in osteolytic signaling cascade for bone metastasis. *Genes Dev.* 2009, 23: 1882-94.
- 49, Normanno N, De Luca et al: gefitinib inhibits the ability of human bone marrow stromal cells to induce osteoclast differentiation: implications for the pathogenesis and treatment of bone metastasis. *Endocr Relat Cancer* 2005 12:471-82.
- 50, Nagata M, Kudoh S et al: Skeletal-related events in advanced lung adenocarcinoma patients evaluated EGFR mutations. *Osaka City Med J.* 2013 jun. 59(1) 45-52)
- 51, David G, Nicola N et al: prognostic faktor for non-small cell lung cancer with bone metastases at the time of diagnosis. *Letters to the Editor, Lung Cancer* 2012, 78:167-170.
- 52, Shikada Y: Platelet-derived growth factor-A is an essential and autocrine regulators of vascular endothelial growth factor expression in non-small cell lung carcinomas. *Cancer Res.* 2005, 6:7241-7248.
- 53, Sandler A: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Eng J Med.* 2006 24:2542-2550.
- 54, Crino L, Dansin E: Safety and efficacy of first line bevacizumab based in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (SAIL MO19390) Phase 4 study. *Lancet Oncol.* 2010, 8:733-740
- 55, Cho BC, Kim BH, Soo RA: The Role of Monoclonal Antibody in Combination with First-Line Chemotherapy in Asian Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer the Role of Monoclonal Antibody in Combination with First-Line Chemotherapy in Asian Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 2010, *Yonsei Med J* 1: 1–8.
- 56, Schiller JH, Larson T: Efficacy and safety of axitinib (AG-013736 AG) in patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer : Results from Phase II study. *J Clin Oncol.* 2009, 23:3836-3841
- 57, Chue QS: Aflibercept (AVE0005) an alternative strategy for inhibiting tumour angiogenesis by vascular endothelial growth factors. *Expert Opin Biol Ther.* 2009, 2:263-271.

J.AZ ÉRTEKEZÉS SZEMPONTJÁBÓL RELEVÁNS PUBLIKÁCIÓK

- 1, Bittner N, Balikó Z, Sárosi V, László T, Tóth E, Kásler M, Géczi L
Bone metastases and the EGFR and KRAS Mutation Status in Lung Adenocarcinoma: the results of three year retrospective analysis.
***PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH* 21:(-)** p. 11-25. (2015) Szakcikk,
IF: 1.806
- 2, Bittner N, Ostoros G, Geczi L
New treatment options for lung adenocarcinoma-in view of molecular background.
***PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH* 20:(1)** pp. 11-25. (2014) Szakcikk
IF: 1.806
- 3, Bittner N, Tóth E, Géczi L, Sárosi V, László T
Van új prognosztikus marker? A tüdő -adenocarcinoma és a csontmetasztázisok összefüggése, hároméves retrospektív feldolgozástükrében
***MAGYAR ONKOLÓGIA* 57 :** (Suppl.1) p.12.(2013) Absztrakt
- 4, Bittner Nóra
Áttörések és új lehetőségek a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) felfedezésében és kezelésében
***MAGYAR ORVOS* 21:(11-12)** pp. 19-24. (2013) Szakcikk
- 5, Bittner Nóra
Az EGFR TK gátlás egy új lehetősége az előrehaladott tüdő adenokarcinómában – Afatinib
***MAGYOT*, VIII. Kongresszusa.** p. 13 (2013) Absztrakt
- 6, Bittner Nóra
A nem kissejtes tüdőrák - adenokarcinóma - EGFR-gátló-kezelése
***ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE* 19:(Különszám. október)** pp. 5-9. (2012) Szakcikk
- 7, Bittner Nóra
Összefoglaló 2012 ESMO újdonságairól - a tüdőrák vonatkozásában
***ONKOLÓGIA (AZ ONCOLOGY MAGYAR KIADÁSA)* 2:(5)** pp. 280-281. (2012) Szakcikk
- 8, Bittner N, Bodrogi I, Géczi L
Egy új eredmény az NSCLC kezelésében: Az ALK inhibitor, Crizotinib (PF-02341066)
***MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST)* 58:(8)** pp. 112-115. (2011) Szakcikk
- 9, Bittner Nóra, Szentirmay Z, Bidlek M
AZ EGFR-Tirozinkináz-gátlók életminőségre gyakorolt hatása NSCLC-S betegek esetében, saját beteganyagunk alapján
***MAGYAR ONKOLÓGIA* 53:(Suppl)** pp. 16-17. (2009) Szakcikk
- 10, V Sárosi, Z Balikó, N Bittner
Hungarian experiences with the treatment of Non Small Cell Lung Cancer with gemcitabin - focus safety profil
***CLINICAL LUNG CANCER* 4:** pp.18-22. (2003) Szakcikk
- 11, Gy Ostoros, G Kovács, N Bittner
Treatment results of Stage III/B and Stage IV NSCLC with gemcitabin combo with cisplatin
***CLINICAL LUNG CANCER* 5:** pp.35-38. (2003) Szakcikk

Az értekezés témájában írt közlemények összesített impakt faktora: IF: 3,612

Egyéb közlemények:

- 1, Bittner Nóra, Balikó Zoltán, Nemessányi Zoltán, Juhász Erzsébet
Calcipeniás osteopathia tartós szisztémás corticoid kezelésben részesült asthma bronchiales betegekben
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 46:(5) pp. 162-169. (1993) Szakcikk

- 2, Bittner Nóra
A daganatellenes gyógyszerek legfontosabb kémiai és hatástani tulajdonságainak összefoglalása: Függelék
In: Jeney A, Kralovánszky J (szerk.)
Onkofarmakológia. 941 p.
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2005. pp. 900-920 Könyvfejezet

- 3, Bittner Nóra, Farkas A, Dank M, Kulka J, Székely E
Eredmények az emlődaganatok primer szisztémás kemoterápiájának (PST) alkalmazása során
MAGYAR ONKOLÓGIA 49:(3S) p. 10. (2005) Absztrakt

- 4, Bittner N, Torday L, Kahán Zs, Ésik O, Pikó B, Dank M, Szűcs M
Hazai tapasztalatok a Trastuzumab kombinációs, illetve monoterápiájával a metasztatikus emlőrák esetében)
MAGYAR ONKOLÓGIA 50:(1 Suppl.) p. 6. (2006) Absztrakt

- 5, Bittner Nóra, Szentmártoni Gy, Dank M, Tóth G,
A bevacizumab hatékonyságának igazolása egy metastaticus colorectalis beteg kapcsán:
Esetismertetés osztályunk anyagából
MAGYAR ONKOLÓGIA 50:(3) p. 36. 1 p. (2006) Absztrakt

- 6, Bittner Nóra, Szentmártoni Gy, Dank M, Sági Z
A GIST kezelésének eredményessége saját betegegeink alapján
MAGYAR ONKOLÓGIA 51:(Suppl) p. 298. (2007) Absztrakt

- 7, Bittner Nóra, Angi E, Dombi P, Szűcs I, Pajor P
A malignus pleuralis mesothelioma kezelésének múltja és jelene osztályunk beteganyaga alapján
MAGYAR ONKOLÓGIA 51:(Suppl) p. 297. (2007) Absztrakt

- 8, Bittner Nóra
A daganatellenes gyógyszerek legfontosabb kémiai és hatástani tulajdonságainak összefoglalása: Függelék
in: Jeney A, Kralovánszky J (szerk.)
Onkofarmakológia. 1076 p.
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2009. pp. 1015-1050. Könyvfejezet

- 9, Bittner Nóra, Tóth Erika, Bócs Katalin
Meddig várhatunk a citotoxikus kezelés megkezdésével metasztatilus emlőrák esetén?: Avagy a hormonkezelés határai
MAGYAR ONKOLÓGIA 53:(Suppl) p. 16. (2009) Absztrakt

- 10, Bittner Nóra, Hadjiev Janaki, Bajzik Gábor
A bevacizumab kezelés hatékonysága előrehaladott glioblastoma multiforme esetén.
ORVOSTOVÁBKÉPZŐ SZEMLE 11:(Különszám) p. 15. (2010) Absztrakt
- 11, Bittner Nóra
Emlőrák tüdőmetasztázisának kezelése fulvesztranttal
LEGE ARTIS MEDICINAE 21:(2) pp. 139-140 (2011) Szakcikk
- 12, Bittner Nóra
Fulvesztrant metasztatikus emlőrákban
LEGE ARTIS MEDICINAE 21:(10) pp. 657-658. (2011) Szakcikk
- 13, Bittner Nóra
A daganat terápiában alkalmazott gyógyszerek toxicitása és a tápláltsági állapot összefüggése
ONKOLOGIA (AZ ONCOLOGY MAGYAR KIADÁSA) 2:(4) pp. 241-243. (2012) Szakcikk
- 14, Bittner Nóra
Táplálkozás jelentősége a daganatok megelőzése, kezelése és a rehabilitációja során
MAGYAR ORVOS 20:(10) pp. 19-21. (2012) Szakcikk
- 15, Gyurcsáné Kondrát I, Bittner N
Daganatos betegek nagy diétás könyve
Budapest: SpringMed Kiadó, 2012. 278 p. Könyvfejezet
- 16, Takács I, Benkő I, Toldy E, Wikonkál N, Szekeres L, Bodolay E, Kiss E, Jambrik Z, Szabó B, Merkely B, Valkusz Zs, Kovács T, Szabó A, Grigoreff O, Nagy Z, Demeter J, Horváth HC, Bittner N, Várbíró S, Lakatos P
Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében: Állásfoglalás
ORVOSI HETILAP 153:(Suppl. 2) pp. 5-26. (2012) Szakcikk
- 17, Bittner Nóra
A malignus betegek táplálásának jelentősége a komplex onkoterápia során
ONKOLOGIA (AZ ONCOLOGY MAGYAR KIADÁSA) 3: pp. 115-119. (2013) Szakcikk
- 18, Bittner Nóra
Szervspecifikus klinikai vizsgálatokra van szükség: Kivizsgált betegséget kell kezelni
MEDICAL TRIBUNE 11: p. 18. 1 p. (2013) Szakcikk
- 19, Takács István, Benkő Ilona, Toldy Erzsébet, Wikonkál Norbert, Szekeres László, Bodolay Edit, Kiss Emese, Jambrik Zoltán, Szabó Boglárka, Merkely Béla, Valkusz Zsuzsa, Kovács Tibor, Szabó András, Grigoreff Orsolya, Nagy Zsolt, Demeter Judit, Horváth Henrik Csaba, Bittner Nóra, Várbíró Szabolcs, Lakatos Péter
Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében
VÉDŐNŐ 23:(1) pp. 3-17. (2013) Szakcikk

20, Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, Nawrocki S, Ciuleanu TE, Bosquee L, Trigo JM, Spira A, Tremblay L, Nyman J, Ramlau R, Wickart-Johansson G, Ellis P, Gladkov O, Pereira JR, Eberhardt WE, Helwig C, Bittner Nóra , Schroder A, Shepherd FA, Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial
LANCET ONCOLOGY 15:(1) pp. 59-68. (2014) Szakcikk

Nemzetközi kongresszusok, lektorált absztraktok:

1, Bittner N, Mako E, Lengyel E, Faluhelyi Z, Kahan Z, Esik O, Dank M, Piko B, First experiences of treatment with Trastuzumab alone or in combination for metastatic breast cancer in Hungary
ANNALS OF ONCOLOGY 15:(Suppl.3.) pp. 41-42 (2004) Lektorált absztrakt

2, Bittner N, Torgyik L, Kahán Zs, Ésik O, Pikó B
Hungarian experiences of the treatment with Trastuzumab alone or in combination for metastatic breast cancer.
The Asia Pacific EBM Network Conference 2006, 8-10 December Hong Kong, p.246.
(2006) Lektorált absztrakt

3, N Bittner, A Chipkova, H Móciková, E Wojciechowska-Lampka, M Balázs, J Ocvirk
Current management of chemotherapy-induced anemia with darbepoetin alfa:
The APRIORI study
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 29:(suppl.) Paper e19723. 2 p. (2011)
Lektorált absztrakt

Előadások:

Egyetemi előadások:

Graduate courses of Semmelweis Medical University (English lectures)

- 1, State of the art the treatment of Non Small Cell Lung Cancer.(2004)
- 2, Pain killers therapy for Oncology patients. (2004)
- 3, Multimodality treatment of Head and Neck Cancer patients.(2004)
- 4 , Overview of Treatment possibilities for Colorectal cancer.(2004)
- 5 , Basic informations about the Medical Oncology. (2005)
- 6, Overview of Treatment possibilities of Breast Cancer.(2006)
- 7, New teartment possibilites for Lung Adenocarcinoma. (2007)

Hazai előadások:

- 1, A pancreas carcinoma kezelésének újabb lehetőségei a 2004-s ASCO guideline alapján.
Bittner Nóra, MOT. Dunántúli Szekciójának Vándorgyűlése.
Szekszárd, 2004.05.12-13.
- 2, Hogyan kezeljük a gyomordaganatokat – State of the art előadás.
Bittner Nóra, Postgraduade továbbképzés onkológusok és családorvosok számára.
Budapest, 2005. 09. 22-23
- 3, A fiatal emlőrákos betegek kezelésének szempontjai
Bittner Nóra, Postgraduade továbbképzés Sugárterápeuták és Sebészek számára.
Budapest, 2005. 10. 17.
- 4, A korai emlőrák hormonterápiája.
Bittner Nóra, Postgraduade továbbképzés onkológusok részére.
Budapest, 2005.11. 12.
- 5, A tumoros anorexia/cachexia kezelésének lehetőségei.
Bittner Nóra Postgraduade továbbképzés családorvosok részére.
Budapest, 2006.02.14.
- 6, A Colorectalis carcinoma kemoterápiája és kemo-irradiációja.
Bittner Nóra, Postgraduade továbbképzés fiatal onkológusok és családorvosok részére.
Budapest, 2006. 05.04.
- 7, Hazai tapasztalatok a Trastuzumab kombinációs illetve monoterápiájával a metasztatikus emlőrák esetében.
Bittner Nóra, Dank M., Torday L., Kahán Zs., Ésik O. , Pikó B.,Szűcs Miklós.
Magyar Klinikai Onkológiai Társaság IV. Kongresszusa.
Budapest, 2006.11.16-18,
- 8, A GIST tumorok terápiájának aktualis kérdései.
Bittner Nóra, Magyar Gastroenterologiai Társaság 49.Naggyűlése.
Tihany, 2007.06. 1-6
- 9, Metasztatikus emlőrák Herceptin kezelése Magyarországon.
Bittner Nóra, Dank M., Torday L., Kahán Zs., Ésik O. , Pikó B.,Szűcs M.,Láng I., Nagykalnai T,
II. Szegedi Emlőrák Szimpózium .
Szeged, 2007.08.31.
- 10, A metasztatikus emlőrák hormonkezelése.
Bittner Nóra, MAGYOT. IV. kongresszusa.
Budapest, 2008.03.06.
- 11, Áttörés a hepatocellularis carcinoma szisztémás kezelésében.
Bittner Nóra, Továbbképzés onkológusok és családorvosok részére.
Veszprém, 2008. 04.03.
- 12, A GIST belgyógyászata.
Bittner Nóra, GastroUpdate GIST és Neuroendokrin tumorok szekciója.
Budapest, 2008. 05.09.
- 13, A fej-nyak daganatok kezelésének áttekintése- Beszámoló a 44.ASCO legfontosabb előadásairól Bittner Nóra, MKOT, Post – ASCO.
Siófok, 2008.06.20-21

14, Újdonságok a fe-nyak daganatok kezelésében - Beszámoló a 45. ASCO legfontosabb előadásairól.

Bittner Nóra ,MKOT, Post –ASCO.

Siófok, 2009.06.19-20

15, Meddig várhatunk a citotoxicus kezelés megkezdésével metasztatikus emlőrák esetén?- avagy a hormonkezelés határai.

Bittner Nóra, Tóth Erika, Bidlek Mária.

MOT. XXVIII. kongresszusa a Magyar Gerincgyógyászati Társaság Részvételével, Budapest, 2009. 11. 12-14.

16, Célzott és egyénre szabott kezelés a kissejtes tüdőrák kezelésében.

Bittner Nóra, MAGYOT. V. Kongresszusa

Székesfehérvár, 2010.05.6-8

17, A metasztatikus emlőrák endokrin terápiájának újabb lehetőségei.

Bittner Nóra, MAGYOT. V. Kongresszusa.

Székesfehérvár, 2010.05.6-8

18, Az ALK inhibitor, Crizotinib (PF-02341066) klinikai aktivitása ALK pozitív Nem Kissejtes tüdőrák esetében.

Bittner Nóra, MAGYOT. VI. Kongresszusa.

Budapest, 2011. 05. 20-21

19, Új terápiás modalitás a csontmetasztázisok terápiájában.

Bittner Nóra, MAGYOT. VI. Kongresszusa.

Budapest, 2011. 05. 20-21.

20, D vitamin és a daganatos megbetegedések összefüggései.

Bittner Nóra, Első Magyar D vitamin konszenzus megbeszélés.

Budapest, 2012. 04 14.

22, Aktualitások a tüdőrák kezelésében.

Bittner Nóra, MAGYOT. VII. Kongresszusa.

Budapest, 2012. 03. 08-10.

23, Az EGFR TK gátlás egy új lehetősége az előrehaladott tüdő adenocarcinómában – Afatinib

Bittner Nóra, MAGYOT, VIII. Kongresszusa.

Budapest, 2013. 05. 09.

24, Van új prognosztikus marker? A tüdő-adenocarcinoma és a csontmetasztázisok összefüggése, hároméves retrospektív feldolgozás tükrében.

Bittner Nóra, Tóth E, Géczi L, Sárosi V, László T, MOT. XXX. kongresszusa.

Pécs, 2013, nov. 13-15

25, Az EGFR TK gátlókra rezisztencia mechanizmusai és kezelési lehetőségei a tüdő adenocarcinómában.

Bittner Nóra

MAGYOT, IX. Kongresszusa. Budapest, 2014. 05.15-17.